

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti, til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Abecma 260 - 500×10^6 frumur innrennslislyf, ördreifa

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Abecma (idecabtagene vicleucel) er ónæmismeðferð með samgena, erfðabreyttum T frumum úr mönnum sem eru veiruleiddar með lentiveirugenaferju (LVV) sem kóðar fyrir blendingsvakaviðtaka (chimeric antigen receptor (CAR)) sem greinir þroskunarmótefnavaka B-frumu (B-cell maturation antigen (BCMA)).

2.2 Innihaldslýsing

Hver Abecma innrennslispoki sem er sérstaklega fyrir sjúklinginn inniheldur idcabtagene vicleucel frumuördreifu í lotuháðu magni af samgena T frumum sem hefur verið erfðabreytt til að tjá and-BCMA blendingsvakaviðtaka (CAR-jákvæðar lífvænlegar T frumur). Tilbúnu lyfi er pakkað í einn eða fleiri innrennslispoka sem innihalda ördreifu af 260 til 500×10^6 CAR-jákvæðum lífvænlegum T frumum.

Hver innrennslispoki inniheldur 10-30 ml, 30-70 ml eða 55-100 ml af innrennslislyfi, ördreifu.

Samsetning frumnanna og endanlegur frumufjöldi er breytilegur milli lota hvers sjúklings Auk T frumna, má vera að náttúrulegar drápsfrumur (NK) séu til staðar. Magnbundnar upplýsingar varðandi fjölda CAR-jákvæðra lífvænlegra T frumna/poka eru tilgreindar á vottorði um afhendingu til innrennslis (release for infusion certificate, RfIC) sem er innan á loki þurruguflátsins sem er notað til flutnings.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 5% dímetýlsúlfoxíð (DMSO), allt að 752 mg af natríum og allt að 274 mg af kalíum í hverjum skammti.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, ördreifa.

Litlaus ördreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Abecma er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með endurtekin eða þrálát mergæxli sem hafa þegar gengið í gegnum að minnsta kosti þrjár meðferðir, ásamt ónæmistemprandi meðferð,

metikornahemli (proteasome inhibitor) og and-CD38 mótefni og hafa sýnt fram á versnun sjúkdómsins við síðustu meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Abecma verður að gefa á fullgildri meðferðarstofnun.

Meðferð með Abecma skal hafin undir leiðsögn og umsjón heilbrigðisstarfsmanns sem hefur reynslu af meðferð illkynja blóðsjúkdóma og hefur hlotið þjálfun í réttri lyfjagjöf og meðferð sjúklinga sem fá Abecma.

Hafa skal tiltækan að lágmarki einn skammt af tocilizúmabi ef upp kemur tilfelli frumuboðalosunarheilkennis (cytokine release syndrome (CRS)) ásamt neyðarbúnaði áður en hægt er að hefja innrennslisgjöf Abecma. Meðferðarstofnunin verður að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizúmabi innan 8 klukkustunda frá hverjum skammti sem síðast var gefinn. Í einstökum tilfellum þar sem tocilizúmab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, verða sambærilegar viðeigandi aðgerðir vegna CRS í stað tocilizúmabs, að vera tiltækar fyrir innrennsli.

Skammtar

Abecma er eingöngu ætlað til samgena notkunar (sjá kafla 4.4). Framleiðsla og afhending (release) Abecma tekur vanalega um 4-5 vikur.

Meðferðin samanstendur af stökum skammti til innrennslis sem inniheldur ördreiflu af CAR-jákvæðum lífvænlegum T frumum í einum eða fleiri innrennslispokum. Marksskammturinn inniheldur 420×10^6 CAR-jákvæðar lífvænlegar T frumur á bilinu 260 til 500×10^6 CAR-jákvæðar lífvænlegar T frumur. Sjá meðfylgjandi vottorð um afhendingu til innrennslis fyrir nánari skammtaupplýsingar.

Undirbúningsmeðferð (eitolfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð)

Eitolfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð skal samanstanda af 300 mg/m^2 af cýklófosfamíði í bláæð og 30 mg/m^2 af flúdarabíni í bláæð sem gefin eru í 3 sólarhringa. Sjá lyfjaupplýsingar fyrir cýklófosfamíð og flúdarabín fyrir upplýsingar um skammtaaðlögun fyrir skerta nýrnastarfsemi.

Abecma skal gefið 2 sólarhringum eftir að eitolfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð líkur, í allt að hámarki 9 sólarhringa. Staðfesta verður að Abecma sé tiltækt áður en eitolfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð er hafin. Ef það er töf sem er lengri en 4 vikur á milli loka eitolfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferðar og innrennslisgjafarinnar, þá skal endurtaka eitolfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð sjúklingsins áður en hann fær Abecma.

Lyfjaforgjöf

Til að draga úr hættu á viðbrögðum við innrennslisgjöf skal gefa sjúklingnum parasetamól (500 til 1,000 mg til inntöku) og dífenhýdramín (12,5 mg í bláæð eða 25 til 50 mg til inntöku) eða annað H₁-andhistamín, u.þ.b. 30 til 60 mínútum fyrir innrennslisgjöf Abecma.

Forðast skal fyrirbyggjandi notkun altækra barkstera þar sem notkun þeirra getur truflað virkni Abecma. Forðast skal meðferðarskammta af barksterum 72 klst. fyrir upphaf eitolfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferðar og eftir innrennslisgjöf Abecma, nema til þess að meðhöndla frumuboðalosunarheilkenni (CRS), eituráhrif á taugakerfi og önnur lífshættuleg neyðartilvik (sjá kafla 4.4).

Klínískt mat áður en innrennslisgjöf er hafin

Fresta skal meðferð með Abecma hjá sumum sjúklingum í áhættuhópi (sjá kafla 4.4).

Eftirlit eftir innrennslisgjöf

- Hafa skal eftirlit með teiknum og einkennum frumuboðalosunarheilkennis, taugakvilla og annarra eiturverkana hjá sjúklingum fyrstu 10 sólarhringa eftir innrennslisgjöf á fullgildri meðferðarstofnun.
- Eftir fyrstu 10 sólarhringa frá innrennslisgjöf, tekur læknirinn ákvörðun varðandi eftirlit með sjúklingnum.
- Ráðleggja skal sjúklingum að halda sig nálægt (innan 2 klukkustunda) fullgildu meðferðarstofnuninni í að minnsta kosti 4 vikur eftir innrennslisgjöf.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með sýkingu af völdum eyðniveirunnar (HIV), lifrabólgu B veirunnar (HBV) og lifrabólgu C veirunnar (HCV).

Það er engin klínísk reynsla hjá sjúklingum með virka HIV, HBV eða HCV sýkingu. Því verður að skima eftir HBV, virku HIV og virku HCV smiti áður en hægt er að safna frumum fyrir framleiðslu lyfsins. Efni úr hvítfrumuskiljun frá sjúklingum með virka HIV eða virka HCV sýkingu verður ekki samþykkt fyrir framleiðslu Abecma (sjá kafla 4.4).

Aldraðir

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum eldri en 65 ára (sjá kafla 5.1).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Abecma hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Abecma er einungis til notkunar í bláæð.

Lyfjagjöf

- EKKI nota hvítfrumnaeyðandi síu.
- Í þeim einstöku tilfellum þegar tocilizúmab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskrá Lyfjastofnunar Evrópu skal tryggja að tocilizúmab eða aðrar viðeigandi meðferðir og neyðarbúnaður séu tiltæk áður en innrennslisgjöf er hafð og á meðan á batatíma stendur.
- Það getur hugsast að miðlægir bláæðaleggir séu notaðir við innrennslisgjöf Abecma og mælt er með því fyrir sjúklinga með slæmt aðgengi í gegnum útlími.
- Staðfesta þarf að auðkenni sjúklingsins sé í samræmi við auðkennandi upplýsingar um sjúklinginn sem eru á Abecma innrennslispokanum.

Sjá leiðbeiningar um undirbúning, lyfjagjöf, útsetningu fyrir slysi og förgun lyfsins í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Huga verður að frábendingum fyrir eitilfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Kröfum um rekjanleika háþróaðra lyfja að stofni til úr frumum verður að fylgja. Til að tryggja rekjanleika, skal geyma heiti og lotunúmer lyfsins og nafn sjúklingsins sem fékk meðferðina, í 30 ár eftir fyrningardagsetningu lyfsins.

Ástæður til þess að fresta meðferð

Vegna áhættu sem fylgir meðferð með Abecma skal fresta innrennslisgjöf í allt að 7 sólarhringa ef sjúklingur hefur einhvern af eftirfarandi kvillum:

- Óleystar alvarlegar aukaverkanir (sérstaklega lungnatilvik, hjartatilvik eða lágþrýstingur), þar með talin þær sem koma fram eftir krabbameinslyfjameðferð.
- Virkar sýkingar eða bólgusjúkdóma (þ.m.t. lungnabólga, hjartavöðvabólga eða lifrabólga).
- Virk tilvik hýsilsóttar (graft-versus-host disease [GVHD]).

Samgena notkun

Abecma er einungis ætlað til samgena notkunar og á ekki undir nokkrum kringumstæðum að gefa öðrum sjúklingum. Áður en innrennslisgjöf Abecma hefst, skal staðfesta að auðkenni sjúklingsins samsvari sérstökum auðkennandi upplýsingum um sjúklinginn sem eru á Abecma innrennslispokanum, málmhulstrinu og vottorðinu um afhendingu til innrennslis. Abecma innrennslí má ekki gefa ef upplýsingarnar á merkimiðanum sem er sérstaklega fyrir sjúklinginn, eiga ekki við um sjúklinginn sem ætlunin er að gefa lyfið.

Samhliða sjúkdómar

Sjúklingar með virka miðtaugakerfissröskun eða skerta nýrna-, lifrar-, lungna- eða hjartastarfsemi eru líklegri til að vera viðkvæmari fyrir afleiðingum aukaverkana sem lýst er hér að neðan og þarf að veita sérstaka athygli.

Sjúkdómar í miðtaugakerfi

Það er engin reynsla af notkun Abecma hjá sjúklingum með mergæxli í miðtaugakerfi eða aðra sjúkdóma í miðtaugakerfi með klínískt vægi.

Fyrri ósamgena stofnfrumuígræðsla

Ekki er mælt með því að sjúklingar fái Abecma innan 4 mánaða frá ósamgena stofnfrumuígræðslu vegna hugsanlegrar hættu á að Abecma valdi því að hýsilsótt versni. Hvítfrumnaskiljun fyrir Abecma framleiðslu á að fara fram að minnsta kosti 12 vikum eftir ósamgena stofnfrumuígræðslu.

Fyrri notkun and-BCMA meðferðar

Takmörkuð reynsla er af notkun Abecma hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð sem beinist að BCMA.

Takmörkuð reynsla er af endurtekinni meðferð sjúklinga með öðrum skammti af Abecma. Svörun við endurtekinni meðferð með Abecma kom sjaldnar fram og var ekki eins varanleg og í upphafsmeðferðinni. Að auki komu fyrir dauðsföll hjá sjúklingum eftir endurtekna meðferð.

Frumuboðalosunarheilkenni

Frumuboðalosunarheilkenni (Cytokine release syndrome (CRS)), ásamt banvænum eða lífshættulegum aukaverkunum komu í kjölfar innrennslisgjafar Abecma. Næstum allir sjúklingar upplifðu frumuboðalosunarheilkenni að einhverju marki. Miðgildi tímans fram að upphafi frumuboðalosunarheilkenni var 1 sólarhringur (á bilinu 1 til 12) (sjá kafla 4.8).

Eftirlit og meðferð frumuboðalosunarheilkennis

Frumuboðalosunarheilkenni þarf að greina út frá klínískri birtingarmynd. Það þarf að meta og meðhöndla sjúklinga með tilliti til annarra orsaka hita, súrefnisskorts og lágþrýstings. Tilkynt hefur verið um að frumuboðalosunarheilkenni tengist greiningu á eítíl- og traffrumnageri með rauðkornaáti/stórátfrumuvirkjunarheilkenni (haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS)) og lífeðlisfræðilegir eiginleikar heilkennana kunna að skarast.

MAS er mögulega lífshættulegt ástand og nauðsynlegt er að hafa náíð eftirlit með sjúklingum með tilliti til merkja um MAS. Meðferð við MAS þarf að vera samkvæmt opinberum leiðbeiningum.

Einn skammtur af tocilizúmabi fyrir hvern sjúkling verður að vera tiltækur á staðnum svo hægt sé að gefa hann fyrir innrennsli Abecma. Meðferðarstofnunin verður að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizúmabi innan 8 klukkustunda frá hverjum skammti sem síðast var gefinn. Í einstökum tilfellum þar sem tocilizúmab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskrá Lyfjastofnunar Evrópu, verður meðferðarstofnunin að hafa aðgang að sambærilegum víðeigandi aðgerðum í stað tocilizúmabs vegna CRS. Hafa skal eftirlit með teiknum og einkennum frumuboðalosunarheilkennis hjá sjúklingum fyrstu 10 sólarhringa eftir innrennsli Abecma á fullgildri meðferðarstofnun. Eftir fyrstu 10 sólarhringana eftir innrennslisgjöf skal hafa eftirlit með sjúklingnum samkvæmt mati læknisins. Sjúklingum skal ráðlagt að halda sig nálægt (í minna en 2 klst. fjarlægð) fullgildu meðferðarstofnuninni í að minnsta kosti 4 vikur eftir innrennslisgjöfina og leita sér tafarlausrar læknaaðstoðar ef vart verður teikna og einkenna frumuboðalosunarheilkennis á einhverjum tímapunkti.

Um leið og vart verður einkenna frumuboðalosunarheilkennis, skal hefja stuðningsmeðferð með tocilizúmabi eða tocilizúmabi og barksterum, eins og gefið er upp í töflu 1. Fjölgun og virkni Abecma getur viðhaldist eftir gjöf tocilizúmabs og barkstera (sjá kafla 4.5).

Fylgjast á vandlega með sjúklingum sem fá frumuboðalosunarheilkenni og hafa reglulegt eftirlit með hjarta- og líffærarstarfsemi þar til einkennin ganga til baka. Í alvarlegum eða lífshættulegum tilfellum frumuboðalosunarheilkennis á að íhuga að hafa eftirlit og veita stuðningsmeðferð á gjörgæslustigi.

Ef grunur leikur á samhliða eitúráhrifum á taugakerfi meðan á frumuboðalosunarheilkenni stendur, skal veita meðferð við eitúráhrifum á taugakerfi í samræmi við ráðleggingar í töflu 2 og beita umfangsmeira inn gripinu af þeim tveim viðbrögðum sem tilgreind eru í töflu 1 og 2.

Mælt er með fyrri skammtaaukningu (þ.e.a.s. stærri skammta af barksterum, öðrum and-frumuboðalyfjum og and-T frumumeðferðum) hjá sjúklingum með þrálátt frumuboðalosunarheilkenni innan 72 klukkustunda frá því að Abecma innrennsli hófst og sem einkennist af viðvarandi hita, eitúráhrifum á marklíffæri (t.d. súrefnisskort, lágþrýsting) og/eða að ekki dregur úr HLH/MAS innan 12 klukkustunda frá fyrsta vals inn gripi.

Tafla 1: Stigaflokkun og meðferðarleiðbeiningar fyrir frumuboðalosunarheilkenni (CRS)

CRS stig ^a	Tocilizúmab	Barksterar
Stig 1 Einkenni krefjast eingöngu einkennameðferðar (t.d. hiti, ógleði, þreyta, höfuðverkur, vöðvaverkir, lasleiki).	Ef einkenni gera vart við sig 72 klukkustundum eða meira eftir innrennsli, skal veita meðferð í samræmi við einkenni. Ef einkenni gera vart sig innan við 72 klukkustundum frá innrennsli og ekki tekst að hafa stjórn á einkennum með stuðningsmeðferð eingöngu þá skal íhuga að gefa tocilizúmab 8 mg/kg í bláæð í 1 klukkustund (má ekki fara yfir 800 mg).	—

<p>Stig 2 Einkenni krefjast og bregðast við meðalmikilli íhlutun. Súrefnisþörf er innan við 40% FiO₂ eða lágþrýstingur sem sýnir svörun við vökvagjöf eða litlum skammti af einu æðaþrengjandi lyfi eða eiturvirkni á líffæri af 2. stigi.</p>	<p>Gefið tocilizúmab 8 mg/kg í bláæð í 1 klukkustund (má ekki fara yfir 800 mg).</p>	<p>Íhuga skal 10 mg af dexametasón í bláæð á 12 til 24 klukkustunda fresti.</p>
<p>Stig 3 Einkenni krefjast og bregðast við umfangsmikilli íhlutun. Hiti, súrefnisþörf er hærri eða jöfn 40% FiO₂ eða lágþrýstingur krefst hárra skammta eða margra æðaþrengjandi lyfja eða eiturvirkni á líffæri af 3. stigi eða transamínasakvilla (transaminitis) af 4. stigi.</p>	<p>Gefið tocilizúmab 8 mg/kg í bláæð í 1 klukkustund (má ekki fara yfir 800 mg).</p>	<p>Gefið dexametasón (þ.e. 10 mg í bláæð á 12 klukkustunda fresti).</p>
<p>Fyrir 2. og 3. stig: Ef ekki verður vart bata innan 24 klukkustunda eða ef vart verður örrar versunar, skal endurtaka gjöf tocilizúmabs og auka skammt og tíðni dexametasóns (20 mg í bláæð á 6 til 12 tíma fresti). Ef einkenni hafa ekkert batnað innan 24 klst eða halda áfram að ört versna, skal skipta yfir í metýlprednisólón, fyrst 2 mg/kg og síðan 2 mg/kg deilt niður í 4 skammta á sólarhring. Ef hafin er steragjöf, skal halda áfram og gefa að minnsta kosti 3 skammta af sterum og smáminnka skammta á að hámarki 7 sólarhringum. Eftir tvo skammta af tocilizúmabi skal íhuga gjöf annarra and-frumuboðalyfja. Ekki má gefa meira en 3 skammta af tocilizúmabi á 24 klukkustundum eða alls 4 skammta.</p>		
<p>Stig 4 Lífshættuleg einkenni. Þörf er á öndunarstuðningi, samfelldri bláæðar-bláæðablóðskilun (CVVHD) eða 4. stigs eiturvirkni á líffæri (að undanskildum transamínasakvilla).</p>	<p>Gefið tocilizúmab 8 mg/kg í bláæð í 1 klukkustund (má ekki fara yfir 800 mg).</p>	<p>Gefið 20 mg dexametasón í bláæð á 6 klst. fresti).</p>
<p>Fyrir stig 4: Eftir tvo skammta af tocilizúmabi skal íhuga gjöf annarra and-frumuboðalyfja. Ekki má gefa meira en 3 skammta af tocilizúmabi á 24 klukkustundum eða alls 4 skammta. Ef ekki verður vart bata innan 24 klukkustunda, skal íhuga gjöf metýlprednisólóns (1 til 2 g, endurtaka á 24 klukkustunda fresti eftir þörfum; smáminnka eins og klínískt ástand gefur tilefni til) eða and-T frumu meðferðir svo sem 1,5 g/m² cýklófosfamíð eða aðrar.</p>		

^a Lee et al, 2014.

Aukaverkanir á taugakerfi

Eituráhrif á taugakerfið svo sem málstol og heilakvilli sem geta verið alvarleg eða lífshættuleg komu fram eftir meðferð með Abecma. Miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki taugaeiturhrifa var 2 sólarhringar (á bilinu 1 til 10 sólarhringar). Eituráhrif á taugakerfið geta komið fram samhliða frumuboðalosunarheilkenni, eftir að frumuboðalosunarheilkenni hefur gengið til baka eða án frumuboðalosunarheilkennis (sjá kafla 4.8).

Eftirlit og meðferð eitúráhrifa á taugakerfið

Hafa skal eftirlit með teiknum og einkennum eitúráhrifa á taugakerfið hjá sjúklingum fyrstu 10 sólahringana eftir innrennsli Abecma á fullgildri meðferðarstofnun. Eftir fyrstu 10 sólahringana eftir innrennsli skal hafa eftirlit með sjúklingnum samkvæmt mati læknisins. Sjúklingum skal ráðlagt að halda sig nálægt (í minna en 2 klst. fjarlægð) fullgildu meðferðarstofnuninni í að minnsta kosti 4 vikur eftir innrennslisgjöfina og leita sér tafarlausrar læknisaðstoðar ef vart verður teikna og einkenna eitúráhrifa á taugakerfið á einhverjum tímapunkti.

Ef grunur leikur á að um eiturvekun á taugakerfið sé að ræða, skal veita meðferð samkvæmt ráðleggingum í töflu 2. Nauðsynlegt er að útiloka aðrar hugsanlegar orsakir fyrir einkennum í taugakerfinu. Gefa skal stuðningsmeðferð með gjörgæslu fyrir alvarleg eða lífshættuleg eitúráhrif á taugakerfi.

Ef grunur leikur á frumuboðalosunarheilkenni samhliða eitúráhrifum á taugakerfi, skal veita meðferð í samræmi við ráðleggingar í töflu 1 og beita umfangsmeira inngripinu af þeim tveim viðbrögðum sem tilgreind eru í töflu 1 og 2.

Tafla 2. Stigaflokkun og meðferðarleiðbeiningar fyrir eitúráhrif á taugakerfi

Stigaflokkun fyrir eitúráhrif á taugakerfið ^a	Barkstrar og flogaveikislyf
Stig 1 Mild eða einkennalaus.	Byrja skal á krampastillandi flogaveikislyfjum sem ekki hafa róandi áhrif (t.d. levetirasetam). Ef þetta er 72 klukkustundum eða meira eftir innrennsli, skal hafa eftirlit með sjúklingi. Ef einkennum gera vart sig innan við 72 klukkustundum frá innrennsli og ekki tekst að hafa stjórn á einkennum með stuðningsmeðferð eingöngu þá skal íhuga að gefa dexametasón 10 mg í bláæð á 12 til 24 klukkustunda fresti í 2 til 3 sólahringa.
Stig 2 Miðlungs.	Byrja skal á krampastillandi flogaveikislyfjum sem ekki hafa róandi áhrif (t.d. levetirasetam). Byrja skal á meðferð með dexametasóni 10 mg í bláæð á 12 klukkustunda fresti í 2 til 3 sólahringa eða lengur fyrir þrálát einkennum. Íhuga skal að smáminka skammta ef heildarútsætning fyrir sterum varir lengur en 3 sólahringa. Ekki er ráðlagt að gefa stera við 2. stigs höfuðverkjum sem koma stöku sinnum. Ef ekki verður vart bata innan 24 klukkustunda eða ef eitúráhrif á taugakerfið versna, skal auka skammt og/eða tíðni dexametasóns í hámark 20 mg í bláæð á 6 klukkustunda fresti.
Stig 3 Alvarlegt eða læknisfræðilega marktækt en ekki bráðalífshætta; sjúkrahúsvist eða ástandið dregst á langinn; fötlun.	Byrja skal á krampastillandi flogaveikislyfjum sem ekki hafa róandi áhrif (t.d. levetirasetam). Byrja skal á 10 til 20 mg af dexametasón í bláæð á 8 til 12 klukkustunda fresti. Ekki er ráðlagt að gefa stera við 3. stigs höfuðverkjum sem koma stöku sinnum. Ef eitúráhrif á taugakerfið hafa ekkert batnað innan 24 klst eða halda áfram að versna, skal skipta yfir í metýlprednisólón (2 mg/kg hleðsluskammt og síðan 2 mg/kg deilt niður í 4 skammta á sólahring; smáminka á innan við 7 sólahringum). Ef grunur leikur á heilabjúg, skal íhuga að nota oföndun og flæðispennuaukandi meðferð (hyperosmolar therapy). Gefið stóran skammt af metýlprednisólóni

Stigaflokkun fyrir eitúráhrif á taugakerfið^a	Barksterar og flogaveikislyf
	(1 til 2 g, endurtaka á 24 klst. fresti eftir þörfum; smáminnka skammt eins og klínískt ástand gefur tilefni til) og kýklófosfamíði 1,5 g/m ² .
Stig 4 Lífshættulegt.	Byrja skal á krampastillandi flogaveikislyfjum sem ekki hafa róandi áhrif (t.d. levetirasetam). Byrja skal á 20 mg skömmtum af dexametasón í bláæð á 6 klukkustunda fresti. Ef ekki verður vart bata innan 24 klukkustunda eða ef eitúráhrif á taugakerfið versna skal auka í stóran skammt af metýlprednisólóni (1 til 2 g, endurtaka á 24 klst. fresti eftir þörfum; smáminnka skammt eins og klínískt ástand gefur tilefni til). Íhuga skal kýklófosfamíð 1,5 g/m ² . Ef grunur leikur á heilabjúg, skal íhuga að nota oföndun og flæðispennuaukandi meðferð (hyperosmolar therapy). Gefið stóran skammt af metýlprednisólóni (1 til 2 g, endurtaka á 24 klst. fresti eftir þörfum; smáminnka skammt eins og klínískt ástand gefur tilefni til) og kýklófosfamíði 1,5 g/m ² .

^a NCI CTCAE útgáfa 4, viðmið til að flokka alvarleika eitúráhrifa á taugakerfið.

Langvarandi frumufæð

Sjúklingar geta haft langvarandi frumufæð í nokkrar vikur í kjölfar eitifrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferðar og innrennslis Abecma (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með blóðkornagildum fyrir og eftir innrennslis Abecma. Frumufæð þarf að meðhöndla með mergvaxtarþætti og blóðgjafarstuðningi samkvæmt opinberum leiðbeiningum.

Sýkingar og daufkyrningafæð með hita

Ekki skal hefja meðferð með Abecma hjá sjúklingum með virkar sýkingar eða bólgusjúkdóma. Alvarlegar sýkingar, ásamt lífshættulegum eða banvænum sýkingum, hafa komið fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Abecma (sjá kafla 4.8). Hafa skal náð eftirlit með þessum sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna um sýkingu fyrir og eftir innrennslis Abecma og veita þeim viðeigandi meðferð. Gefa skal sýklalyf samkvæmt opinberum leiðbeiningum til að fyrirbyggja sýkingu og/eða til meðferðar við sýkingum.

Daufkyrningafæð með hita hefur komið fram hjá sjúklingum eftir innrennslis með Abecma (sjá kafla 4.8) og getur verið samhliða frumuboðalosunarheilkenni. Komi fram daufkyrningafæð með hita skal meta og meðhöndla sýkingu með breiðvirkum sýklalyfjum, vökva og annarri stuðningsmeðferð eins og klínískt ástand gefur tilefni til.

Endurvirkjun veira

Cýtómegalóverusýking (cytomegalovirus (CMV)) sem leiddi til lungnabólgu og dauða hefur komið fram eftir gjöf Abecma (sjá kafla 4.8). Hafa skal eftirlit með sjúklingum með CMV og meðhöndla þá samkvæmt klínískum leiðbeiningum.

Endurvirkjun lifrabólgu B veirunnar, sem í sumum tilvikum hefur í för með sér svæsna lifrabólgu, lifrabilun og dauða, getur komið fram hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með lyfjum sem beinast gegn plasmafrumum (sjá kafla 4.8).

Því verður að skima eftir CMV, HBV, virku HIV og virku HCV smiti áður en hægt er að safna frumum fyrir framleiðslu lyfsins (sjá kafla 4.2).

Gammaglóbúlínskortur

Plasmafrumubrestur (plasma cell aplasia) og gammaglóbúlínskortur (hypogammaglobulinaemia) getur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá meðferð með Abecma (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með þéttni immúnóglóbúlíns eftir meðferð með Abecma og fara eftir opinberum leiðbeiningum, þar með taldar varúðarráðstafanir við sýkingu, fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum eða veiruhemjandi lyfjum og uppbótarmeðferð með ónæmisglóbúlínum.

Meðferðartengt krabbamein

Sjúklingar sem fá Abecma meðferð geta fengið meðferðartengt krabbamein. Fylgjast skal með sjúklingum ævilangt með tilliti til meðferðartengds krabbameins. Ef meðferðartengt krabbamein kemur fram, sem á uppruna sinn í T frumu, skal hafa samband við fyrirtækið til að fá leiðbeiningar um söfnun sjúklingasýna til prófunar.

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð geta komið fram með innrennsli Abecma. Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð geta komið fram vegna tvímetylsúlfoxíðs (DMSO), sem er hjálparefni í Abecma. Hafa skal náð eftirlit með sjúklingum sem ekki hafa áður verið útsettir fyrir DMSO. Hafa skal eftirlit með lífsmörkum (blóðþrýstingi, hjartsláttartíðni og súrefnismettun) og hvers kyns einkennum áður en innrennsli er hafið, á u.þ.b. tíu mínútna fresti meðan á innrennsli stendur og á klukkustundar fresti, í 3 klukkustundir, eftir að innrennsli lýkur.

Truflun á sermisprófum

HIV og lentiveiru sem notuð eru til að búa til Abecma hafa takmarkaðar, stuttar spannir (spans) af sama erfðaeefni (RNA). Því geta ákveðin HIV-próf skilað falskt jákvæðri niðurstöðu hjá sjúklingum sem hafa fengið Abecma.

Gjöf blóðs, líffæra, vefja eða frumna

Sjúklingar sem fá meðferð með Abecma mega ekki að gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

Langtímaeftirfylgni

Búist er við að sjúklingar verði skráðir í skráningargrunn og þeim verður fylgt eftir í skráningargrunninum til þess að betri skilningur fáiast á langtímaöryggi og verkun Abecma.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 33 mmól (752 mg) af natríum í hverjum skammti sem jafngildir 37,6% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Lyfið inniheldur allt að 7 mmól (eða 274 mg) af kalíum í hverjum skammti. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingar á kalíumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Samhliða gjöf lyfja sem vitað er að hamla virkni T frumna hefur ekki verið formlega rannsökuð. Samhliða gjöf lyfja sem vitað er að örva virkni T frumna hefur ekki verið rannsökuð og áhrifin eru óþekkt.

Notkun tocilizúmabs og barkstera

Sumir sjúklingar þurftu á tocilizúmabi og/eða barksterum að halda til að meðhöndla frumuboðalosunarheilkenni (sjá kafla 4.8). Notkun tocilizúmabs og/eða barkstera við meðhöndlun frumuboðalosunarheilkennis var algengari hjá sjúklingum með aukna frumufjölgun (cellular expansion).

Sjúklingar með frumuboðalosunarheilkenni sem fengu meðferð með tocilizúmabi höfðu aukna Abecma frumufjölgun, samkvæmt mælingum með 1,4-falt og 1,6-falt hærra miðgildi C_{max} (N = 66) og $AUC_{0-28dagar}$ (N = 65), í þeirri röð, samanborið við sjúklinga sem fengu ekki tocilizúmab (N = 61 fyrir C_{max} og N = 60 fyrir $AUC_{0-28dagar}$). Álíka var með sjúklinga með frumuboðalosunarheilkenni sem fengu meðferð með barksterum að þeir höfðu aukna Abecma frumufjölgun, samkvæmt mælingum með 1,7-falt og 2,2-falt hærra miðgildi C_{max} (N = 18) og $AUC_{0-28dagar}$ (N = 18), í þeirri röð, samanborið við sjúklinga sem fengu ekki barkstera (N = 109 fyrir C_{max} og N = 107 fyrir $AUC_{0-28days}$).

Lifandi bóluefni

Öryggi ónæmingar með lifandi veirubóluefnum meðan á meðferð með Abecma stendur og eftir meðferð hefur ekki verið rannsakað. Ekki er mælt með bólusetningu með lifandi veirubóluefnum síðustu 6 vikurnar áður en eitilfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð hefst, meðan á meðferð með Abecma stendur og þar til ónæmiskerfið hefur náð bata eftir meðferð með Abecma.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Áður en meðferð með Abecma er hafin, verður að ganga úr skugga hvort um þungun er að ræða hjá konum á barneignaraldri með því að framkvæma þungunarpróf.

Sjá lyfjaupplýsingar fyrir flúdarabín og cýklófosfamíð fyrir upplýsingar varðandi þörf á að nota örugga getnaðarvörn hjá sjúklingum sem fá eitilfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð.

Upplýsingar um útsetningu fyrir lyfinu eru ófullnægjandi til að hægt sé að gefa ráðleggingar um tímalengd getnaðarvarnar eftir meðferð með Abecma.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun idecabtagene vicleucels á meðgöngu. Engar rannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska dýra hafa verið gerðar með idecabtagene vicleuceli til að meta hvort það geti valdið fósturskaða þegar það er gefið þunguðum konum (sjá kafla 5.3).

Ekki er vitað hvort idecabtagene vicleucel berst til fóstursins. Samkvæmt verkunarhætti lyfsins, ef frumur sem hafa gengist undir veiruleiðslu geta borist gegnum fylgju, þá gætu þær valdið eiturverkunum á fóstur, að meðtöldum frumubresti í plasma og gammaglóbúlínskorti. Því er Abecma hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Upplýsa skal þungaðar konur um mögulega áhættu fyrir fósturið. Ræða skal við meðferðarlækninn um þungun eftir meðferð með Abecma.

Íhuga skal að meta ónæmisglóbúlínþéttni hjá nýburum mæðra sem eru meðhöndlaðar með Abecma.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort idecabtagene vicleucel frumur skiljast út í brjóstamjólki eða flytjast yfir til barns á brjósti. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Konum með barn á brjósti skal greint frá mögulegri áhættu fyrir barn á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif idecabtagene vicleucels á frjósemi hjá mönnum. Áhrif idecabtagene vicleucels á frjósemi karla og kvenna hafa ekki verið metin í dýrarannsóknunum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Abecma getur haft mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Vegna möguleika á aukaverkunum á taugakerfi ásamt breyttu hugarástandi eða flogum þegar Abecma er tekið, eiga sjúklingar sem fá Abecma að forðast akstur eða notkun þungra eða hugsanlega hættulegra véla í að minnsta kosti 8 vikur eftir að Abecma innrennsli lýkur eða þar til aukaverkanir á taugakerfi hafa gengið til baka.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Öryggisupplýsingarnar sem lýst er í þessum kafla endurspeglar útsetningu fyrir Abecma í KarMMA og CRB-401 rannsóknunum þar sem 184 sjúklingar með endurkomið og þrálátt mergæxli fengu Abecma. Miðgildi tímalengdar eftirfylgni var 15,5 mánuðir. Algengustu aukaverkanirnar voru daufkyrningafæð (91,3%), frumuboðalosunarheilkenni (81,0%), blóðleysi (70,7%), blóðflagnafæð (66,8%), sýkingar - ótilgreindur sýkill (53,8%), hvítkornafæð (48,4%), þreyta (39,1%), niðurgangur (36,4%), blóðkalíumlækkun (34,2%), blóðfosfatlækkun (32,6%), ógleði (32,6%), eitilfrumnafeð (31,5%), sótthiti (28,8%), hósti (27,2%), blóðkalsíumlækkun (26,6%), sýkingar - veirur (26,1%), höfuðverkur (23,9%), blóðmagnesíumlækkun (22,3%), sýking í efri öndunarvegi (21,7%), liðverkir (20,7%), útlægur bjúgur (20,1%), minnkuð matarlyst (19,6%), gammaglóbúlínskortur (19,6%) og daufkyrningafæð með hita (16,3%); aðrar algengar aukaverkanir sem koma fram með lægri tíðni og teljast klínískt mikilvægar eru lungnabólga (10,3%), skjálfti (8,2%), svefnhöfgi (5,4%), málstol (4,3%), heilakvilli (4,3%) og yfirlíð (4,3%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fyrir hjá 70,1% sjúklinga. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru frumuboðalosunarheilkenni (17,4%), lungnabólga (7,1%), daufkyrningafæð með hita (6,0%) og sótthiti (6,0%); aðrar alvarlegar aukaverkanir sem koma fram við lægri tíðni og teljast klínískt mikilvægar eru daufkyrningafæð (4,3%), blóðsýking (3,8%), blóðflagnafæð (3,8%), ringlun (2,2%), mæði (2,2%), súrefnisskortur (1,6%), breytt andlegt ástand (1,6%) og heilakvilli (1,6%).

Algengustu aukaverkanirnar af 3. eða 4. stigi voru daufkyrningafæð (88,6%), blóðleysi (58,2%), blóðflagnafæð (53,5%), hvítfrumnafeð (45,1%), eitilfrumnafeð (30,4%), sýkingar - ótilgreindur sýkill (17,9%), blóðfosfatlækkun (17,4%), daufkyrningafæð með hita (14,7%), blóðkalsíumlækkun (7,1%), sýkingar - veirur (7,1%), lungnabólga (6,0%), frumuboðalosunarheilkenni (5,4%), háþrýstingur (5,4%) og blóðnatríumlækkun (5,4%).

Aukaverkanir af 3. eða 4. stigi greindust oftast innan fyrstu 8 vikna eftir innrennsli (97,8%) samanborið við 8 vikur eftir innrennsli (60,8%). 3. og 4. stigs aukaverkanirnar sem oftast voru nefndar innan fyrstu 8 vikna frá innrennsli voru daufkyrningafæð (87,0%), blóðleysi (56,0%), blóðflagnafæð (48,4%), hvítfrumnafeð (44,0%) eitilfrumnafeð (27,7%) og blóðfosfatlækkun (16,3%).

Aukaverkanir settar upp í töflu

Tafla 3 tekur saman aukaverkanir sem komu fram hjá 128 og 56 sjúklingum sem fengu meðferð með Abecma yfir allt markskammtabilið frá 150 til 450×10^6 CAR-jákvæðar T frumur (sjá töflu 4 í kafla 5.1 fyrir samsvarandi skammtabil af CAR-jákvæðum lífvænlegum T frumum) í KarMMA og CRB-401 rannsóknunum, í þeirri röð. Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og eftir tíðniflokkum. Tíðni aukaverkana eru flokkaðar sem: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma

örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).
Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3. Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Abecma

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni fyrir öll stig
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra ^a	Bakteríusýkingar Veirusýkingar Sýkingar með ótilgreindan sýkil Sveppasýkingar	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð Hvítornafæð Blóðflagnafæð Daufkyrningafæð með hita Eitilfrumnafæð Blóðleysi Dreifð blóðstorkusótt (disseminated intravascular coagulation)	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar
Ónæmiskerfi	Frumuboðalosunarheilkenni gammaglóbúlínskortur Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti (Haemophagocytic lymphohistiocytosis)*	Mjög algengar Mjög algengar Algengar
Efnaskipti og næring	Blóðfosfatlækkun Blóðkalíumlækkun Blóðnatríumlækkun Blóðkalsíumlækkun Blóðalbúmínlækkun Minnkuð matarlyst Blóðmagnesíumlækkun	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar
Geðræn vandamál	Óráð ^b Svefnleysi	Algengar Algengar
Taugakerfi	Heilakvilli ^c Hausverkur* Sundl ^d Flog Helftarmáttleysi Málstol ^e Hreyfiglöp ^f Skert hreyfigeta ^g Skjálfti	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar
Hjarta	Hraðtaktur* Gáttatif*	Mjög algengar Algengar
Æðar	Háþrýstingur Lágþrýstingur* ^h	Mjög algengar Mjög algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mæði Hósti Lungnabjúgur Súrefnisskortur*	Mjög algengar Mjög algengar Algengar Algengar
Meltingarfæri	Uppköst Niðurgangur Ógleði Hægðatregða Blæðing í meltingarfærum ⁱ	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni fyrir öll stig
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir Vöðvaverkir	Mjög algengar Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sótthiti* Þreyta* ^j Þróttleysi Bjúgur ^k Hrollur*	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun alanín aminótransferasa Hækkun aspartat aminótransferasa Hækkun á alkalískum fosfata í blóði Hækkun á C-virku próteini*	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar

* Tilvik sem tilkynnt hefur verið um að sé einkenni frumuboðalosunarheilkennis.

^a Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra aukaverkanir hvers líffæraflokks eru flokkaðar eftir tegund sýkils.

^b Órað felur í sér óráð, áttamissi, ofskynjun.

^c Heilakvilli nær til minnisleysis, hægrar hugsunar, skertrar vitsmunastarfsemi, ruglingsástands, skertrar athygli, reikningsörðugleika, rithömlunar, heilakvilla, sinnuleysis, minnisskerðingar, breytinga á andlegu ástandi, heilakvilla vegna efnaskipta, svefnhöfða, heilakvilla vegna eiturvirkni.

^d Sundl felur í sér sundl, aðsvif, yfirlíð, svima.

^e Málstol felur í sér málstol, þvoglumælg.

^f Hreyfiglöp fela í sér hreyfiglöp, truflun á göngulagi.

^g Skert hreyfigeta felur í sér skerta hreyfigetu, vöðvakrampa, vöðvaslapleika.

^h Lágþrýstingur felur í sér lágþrýsting, réttstöðulágþrýsting.

ⁱ Blæðing í meltingarfærum felur í sér blæðingu í meltingarfærum, blæðandi gyllinæð, sortusaur (melaena), blæðingu í munn.

^j Þreyta felur í sér þreytu, lasleika.

^k Bjúgur felur í sér bjúg, andlitsbjúg, dreifðan bjúg, bjúg í útlimum, bólgu í útlimum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Frumuboðalosunarheilkenni

Í sameinuðu rannsóknunum (KarMMA og CRB-401) kom frumuboðalosunarheilkenni fram hjá 81,0% sjúklinga sem fengu Abecma. 3. stigs frumuboðalosunarheilkenni eða hærra (Lee et al, 2014) kom fram hjá 5,4% sjúklinga og banvænt (5. stigs) frumuboðalosunarheilkenni kom fram hjá 0,5% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki frumuboðalosunarheilkennis, af hvaða stigi sem er, var 1 sólarhringur (á bilinu 1 til 17) og miðgildi tímalengdar frumuboðalosunarheilkennis var 5 sólarhringar (á bilinu 1 til 63).

Algengustu einkenni frumuboðalosunarheilkennis eru sótthiti (78,3%), lágþrýstingur (32,1%), hraðsláttur (25,5%), kuldahrollur (23,4%), súrefnisskortur (16,3%), hækkun á C-virku próteini (16,3%), höfuðverkur (14,7%) og þreyta (10,9%). Tilvik sem voru af 3. stigi eða hærra og sem kunna að hafa greinst í tengslum við frumuboðalosunarheilkenni voru m.a. gáttatif, háráðalekaheilkenni, lágþrýstingur, súrefnisskortur og HLH/MAS.

Af 184 sjúklingum fengu 45,1% sjúklinga tocilizúab; 32,6% fengu stakan skammt en 12,5% fengu meira en 1 skammt af tocilizúmabi til meðferðar á frumuboðalosunarheilkenni. Þegar á heildina er litið fengu 15,8% sjúklinga að minnsta kosti 1 skammt af barksterum til meðferðar á frumuboðalosunarheilkenni yfir öll markskammtastig. Af 92 sjúklingum fengu 54,3% sjúklinga tocilizúab í markskammtinum 450×10^6 CAR-jákvæðar T frumur og 22,8% fengu að minnsta kosti 1 skammt af barksterum til meðferðar á frumuboðalosunarheilkenni. Sjá kafla 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð.

Aukaverkanir á taugakerfið

Í sameinuðu rannsóknunum með 184 sjúklingum, óháð mati rannsakaða á taugaeiturhrifum, voru algengustu aukaverkanir á taugakerfi eða geð höfuðverkur (28,8%), sundl (15,2%), ringlun (13,0%), svefnleysi (9,8%), kvíði (8,2%), skjálfti (8,2%) og svefnhöfði (6,5%). Aðrar aukaverkanir á taugakerfi sem komu fram í lægri tíðni og voru taldar klínískt mikilvægar voru málstol (4,3%) og heilakvilli (4,3%).

Taugaeituráhrif sem rannsakerndur greindu, sem var helsta aðferðin til að meta eituráhrif í tengslum við CAR T frumur í KarMMA rannsókninni, kom fram hjá 18,0% af þeim 128 sjúklingum sem fengu Abecma, þar með talið 3. stig hjá 3,1% sjúklingi (án 4. stigs eða 5 tilvikum). Miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki var 2 sólarhringar (á bilinu 1 til 10). Miðgildi tímalengdar var 3 sólarhringar (á bilinu 1 til 26). Á heildina litið fengu 7,8% sjúklinga að minnsta kosti 1 skammt af barksterum til meðferðar við eituráhrifum í tengslum við CAR T frumur en í markskammti með 450×10^6 CAR jákvæðar T frumur fengu 14,8% sjúklinga að minnsta kosti 1 skammt af barksterum. Algengustu einkenni sem rannsóknaraðili greindi sem bentu til taugaeiturhrifa voru meðal annars ringlun (9,4%), heilakvillar (5,5%), málstol (4,7%), ofskynjanir (3,1%) og breytt andlegt ástand (3,1%). Sjá kafla 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð.

Daufkyrningafæð með hita og sýkingar

Í sameinuðu rannsóknunum, komu sýkingar upp hjá 71,2% sjúklinga. 3. eða 4. stigs sýkingar komu fram hjá 23,4% sjúklinga. 3. eða 4. stigs sýkingar með ótilgreindan sýkil komu fram hjá 17,9%, veirusýkingum hjá 7,1%, bakteríusýkingar hjá 3,8% og sveppasýkingar hjá 0,5% sjúklinga. Tilkynnt var um banvænar sýkingar vegna ótilgreindra sýkla hjá 1,6% sjúklinga og 0,5% sjúklinga fengu banvæna sveppa- eða veirusýkingu. Sjá kafla 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð.

Daufkyrningafæð með hita (3. eða 4. stigs) hefur komið fram hjá 14,7% sjúklinga eftir innrennsli með Abecma. Daufkyrningafæð með hita getur verið samhliða frumuboðalosunarheilkenni. Sjá kafla 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð.

Langvarandi frumufæð

Sjúklingar geta haft langvarandi frumufæð í kjölfar eitifrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferðar og innrennsli Abecma. Í sameinuðu rannsóknunum hjá 34,8% þeirra 178 sjúklinga sem voru með daufkyrningafæð á 3. eða 4. stigi og hjá 72,7% af þeim 110 sjúklingum sem voru með blóðflagnafæð á 3. eða 4. stigi fyrsta mánuðinn eftir innrennsli Abecma, höfðu einkenni ekki gengið til baka samkvæmt síðasta mati fyrsta mánaðar. Af 62 sjúklingum með daufkyrningafæð sem ekki tókst að jafna sig við lok 1. mánaðar, náðu 82,3% bata eftir 3. eða 4. stigs daufkyrningafæð, þar sem miðgildi tímalengdar fram að bata eftir innrennsli Abecma var 1,9 mánuðir. Af 80 sjúklingum með blóðflagnafæð sem ekki tókst að jafna sig við lok 1. mánaðar, náðu 71,3% bata eftir 3. eða 4. stigs blóðflagnafæð, þar sem miðgildi tímalengdar fram að bata var 2,2 mánuðir. Sjá kafla 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð.

Gammaglóbúlínskortur

Greint var frá gammaglóbúlínskorti hjá 19,6% sjúklinga sem fengu Abecma í sameinuðu rannsóknunum, þar sem miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki var 100 dagar (á bilinu 15 til 326). Sjá kafla 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð.

Mótefnamyndun

Abecma hefur möguleika á að framkalla mótefni gegn CAR. Í klínískum rannsóknum var vessabundin mótefnamyndun Abecma mæld með því að mæla and-CAR mótefni í sermi fyrir og eftir gjöf. Í sameinuðu rannsóknunum, greindust 4,3% sjúklinga jákvæðir fyrir and-CAR mótefni fyrir innrennsli og 50,5% sjúklinga greindust jákvæðir fyrir and-CAR mótefni eftirinnrennsli. Það eru engar vísbendingar um and-CAR mótefni í líkama fyrir eða eftir innrennsli hafi áhrif á frumufjölgun, öryggi eða virkni Abecma.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun Abecma.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Liggur ekki fyrir, ATC-flokkur: **Liggur ekki fyrir**

Verkunarháttur

Abecma er blendingsvakaviðtaka-jákvæð (chimeric antigen receptor positive) T frumu meðferð sem hefur áhrif á B frumuþroskamótefnavaka (B-cell maturation antigen (BCMA)), sem er tjáð á yfirborði eðlilegra og illkynja plasmafrumna. CAR smíðin inniheldur and-BCMA scFv markhneppi fyrir sérhæfða mótefnavirkni, hneppi fyrir flutning yfir himnur, virkjunarhneppi fyrir CD3-zeta T frumu og 4-1BB hjálparboðshneppi. Mótefnavakasértæk virkjun Abecma leiðir til fjölgunar CAR-jákvæðra T frumna, seytingu frumuboða sem síðan leiðir til eyðingar frumna sem tjá BCMA.

Verkun og öryggi

KarMMA var opin, einarma, fjölsetra rannsókn þar sem metin var verkun og öryggi Abecma hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið og þrálátt mergæxli sem höfðu fengið að minnsta kosti 3 krabbameinsmeðferðir ásamt ónæmistemprandi meðferð, próteasómhemil og and-CD38 mótefni og voru með þrálátt mergæxli í síðustu lyfjameðferð. Sjúklingar með mergæxli í miðtaugakerfi, sem áttu sér sögu um aðrar meðferðir sem beindust að BCMA, ósamgena stofnfrumuígræðslu eða höfðu áður fengið genameðferð eða aðra meðferð með erfðabreyttum T frumum voru útilokaðir frá rannsókninni. Sjúklingar sem áttu sér sögu um miðtaugakerfissjúkdóma (svo sem flog), ófullnægjandi lifrar-, nýrna-, beinmergs-, hjarta-, eða lungnastarfsemi eða voru í áframhaldandi meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, voru útilokaðir frá rannsókninni.

Rannsóknin samanstóð af undirbúningsmeðferð (skimun, hvítfrumnaskiljun og brúarmeðferð [ef þörf var á]); meðferð (eitolfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð og Abecma innrennsli); og eftirmeðferð (áframhaldandi) í að lágmarki 24 mánuði eftir Abecma innrennsli eða þar til versnun sjúkdómsins hafði verið staðfest, hvort sem lengra var. Tímabil eitolfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferðar var ein 3 sólarhringa lota af cýklófosfamíði (300 mg/m² innrennsli í bláæð daglega í 3 sólarhringa) og flúdarabín (30 mg/m² innrennsli í bláæð daglega í 3 daga) sem hefst 5 dögum fyrir dagsetningu þess Abecma innrennslis sem stefnt er að. Sjúklingarnir lágu á sjúkrahúsi í 14 daga eftir innrennsli Abecma til að hafa eftirlit með og veita meðferð við mögulegum tilfellum frumuboðalosunarheilkennis (CRS) og taugaeiturhrifa.

Af þeim 140 sjúklingum sem voru skráðir til þátttöku (þ.e. gengust undir hvítfrumskiljun), fengu 128 sjúklingar Abecma innrennslisgjöf. Af 140 sjúklingum var aðeins einn sem ekki fékk lyfið þar sem framleiðsla þess tókst ekki. Ellefu aðrir sjúklingar fengu ekki meðferð með Abecma vegna ákvörðunar læknis (n = 3), fráhrarfa sjúklings (n = 4), aukaverkana (n = 1), versnandi sjúkdóms (n = 1) eða dauða (n = 2) áður en Abecma var gefið.

Krabbameinsmeðferð sem sjúkdómshemilun (brúun) var heimiluð milli skiljunar og eitolfrumnaeyðingar þar sem síðasti skammturinn var gefinn að minnsta kosti 14 dögum áður en eitolfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð hófst. Af 128 sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með Abecma fengu flestir sjúklinganna (87,5%) sjúkdómshamlandi krabbameinsmeðferð samkvæmt ákvörðun rannsakanda.

Markskammtarnir í klínísku rannsókninni voru 150, 300 eða 450 × 10⁶ CAR-jákvæðar T frumur í hverju innrennsli. Heimilað skammtabil var 150 til 540 × 10⁶ CAR-jákvæðar T frumur.

Tafla 4 hér að neðan sýnir markskammtabilin sem notuð voru í klínísku rannsókninni og byggðust á heildarmagni CAR-jákvæðra T frumna og samsvarandi skammtabil fyrir gefinn skammt, sem skilgreindur er sem CAR-jákvæðar lífvænlegar T frumur.

Tafla 4. Heildarskammtur af CAR-jákvæðum T frumum með samsvarandi skammtabili fyrir CAR-jákvæðar lífvænlegar T frumur ($\times 10^6$)

Markskammtur byggður á heildarmagni CAR-jákvæðra T frumna, þ.m.t. bæði lífvænlegar og ekki lífvænlegar frumur ($\times 10^6$)	CAR-jákvæðar lífvænlegar T frumur ($\times 10^6$) (lág., há.)
150	133 til 181
300	254 til 299
450	307 til 485

Tafla 5 tekur saman einkenni sjúklings og sjúkdóms við upphaf rannsóknarinnar hjá hópnum sem var skráður til þátttöku og var meðhöndlaður í rannsókninni.

Tafla 5. Lýðfræðileg einkenni og sjúkdómseinkenni hjá rannsóknarhópi við upphaf rannsóknar

Einkenni	Heildarfjöldi þátttakenda (N = 140)	Heildarfjöldi meðhöndlaðra (N = 128)
Aldur (ár)		
Miðgildi (lág., há.)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
≥65 ára, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥75 ára, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Kyn, karl, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Kynþáttur, n (%)		
Asískur	3 (2,1)	3 (2,3)
Svartur	8 (5,7)	6 (4,7)
Hvítur	113 (80,7)	103 (80,5)
ECOG færnimat, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Sjúklingar með plasmafrumuæxli utan beinmergs, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Tími frá upphaflegri greiningu (ár), miðgildi (lág., há.)	6 (1,0; 17,9)	6 (1,0; 17,9)
Fyrri stofnfrumuígræðsla, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Mikil frumuferðafræðileg áhætta í upphafi^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Uppfært ISS stig í upphafi (afleitt)^d, n (%)		
Stig I	14 (10,0)	14 (10,9)
Stig II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stig III	26 (18,6)	21 (16,4)
Óþekkt	3 (2,1)	3 (2,3)

Fjöldi fyrri mergæxlismeðferða^c, miðgildi (lág., há.)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Prefalt bakslag^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Úthreinsun kreatínins (ml/mín), n (%)		
<30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 til <45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 til <60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 til <80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥80	77 (55,0)	73 (57,0)

há. = hámark; lág. = lágmark

^a Þessir sjúklingar voru með ECOG stig <2, við skimun til að meta hæfni til þátttöku, en versnuðu síðan niður í ECOG stig ≥2 við upphaf áður en LD krabbameinslyfjameðferð hófst.

^b Afbrigðilegur frumufræðilegur eiginleiki við upphaf byggðist á upphaflegum frumufræðilegum eiginleikum frá meginrannsóknarstofunni. Ef meginrannsóknarstofan var ekki tiltæk eða óþekkt, var stuðst við frumufræðilega eiginleika frá því fyrir skimun.

^c Mikil áhætta er skilgreind sem úrfelling í litningi 17p (del[17p]), yfirfærsla sem felur í sér litninga 4 og 14 (t[4;14]) eða flutning sem tekur til litninga 14 og 16 (t[14;16]).

^d Uppfært ISS fékkst með því að notast við ISS stig við upphaf, frumufræðilegan afbrigðileika og laktat dehydrógenasa í sermi.

^e Innleiðsla með eða án ígræðslu blóðmyndandi stofnfruma og með eða án viðhaldsmeðferðar taldist sem ein meðferð.

^f Prefalt bakslag er skilgreint sem bakslag við ónæmistremprandi meðferð, próteasómhemil og and-CD38 mótefni.

Miðgildi tímans frá hvítfrumuskiljun og þar til lyfið var tilbúið var 32 dagar (á bilinu 24 til 55 dagar) og miðgildi tímans frá hvítfrumuskiljun til innrennslis var 40 dagar (á bilinu 33 til 79 dagar). Miðgildi raunverulegs skammts sem fékkst í öllum skömmtum sem miðað var við í klínísku rannsókninni var $315,3 \times 10^6$ CAR-jákvæðar T frumur (á bilinu 150,5 til 518,4).

Verkun var metin út frá heildarsvörunartíðni (overall response rate (ORR)), full svörunartíðni (complete response rate (CR)) og lengd svörunar (duration of response (DoR)) að mati óháðrar matsnefndar. Aðrir endapunktur verkunar voru m.a. lágmarksleifar sjúkdóms (minimal residual disease (MRD)) með næstu kynslóðar raðgreiningu (next-generation sequencing (NGS)).

Niðurstöður um verkun yfir skammta sem miðað var við í klínísku rannsókninni (150 til 450×10^6 CAR-jákvæðar T frumur) eru sýndar í töflu 6. Miðgildi eftirfylgni var 19,9 mánuðir fyrir alla sjúklinga sem fengu meðferð með Abecma.

Tafla 6. Samantekt á verkun byggt á rannsókn KarMMA

	Skráðir ^a (N = 140)	Meðhöndlaðir þátttakendur Markskammtur Abecma (CAR-jákvæðar T frumur)			
		150 × 10 ^{6b} (N = 4)	300 × 10 ⁶ (N = 70)	450 × 10 ⁶ (N = 54)	Í heild 150 to 450 × 10 ⁶ (N = 128)
Heildarsvörunarlutfall (sCR+CR+VGPR+PR), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
95% CI ^c	59,4; 74,9	6,8; 93,2	56,4; 79,1	68,6; 90,7	65,8; 81,1
CR eða betra, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
95% CI ^c	22,4; 37,6	0,6; 80,6	18,4; 40,6	25,9; 53,1	24,7; 40,9
VGPR eða betra, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
95% CI ^c	40,3; 56,9	6,8; 93,2	32,4; 56,7	50,6; 77,3	44,5; 61,8
MRD-neikvæð staða^d og ≥ CR					
Byggt á meðhöndluðum sjúklingum	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95% CI	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
Tími fram að svörun, n	94	2	48	44	94
Miðgildi (mánuðir)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Lágm., hámm.	0,5; 8,8	1,0; 1,0	0,5; 8,8	0,9; 2,0	0,5; 8,8
Tímalengd svörunar (PR eða betra)^e, n	94	2	48	44	94
Miðgildi (mánuðir)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95% CI	8,0; 11,4	2,8; 28,8	5,4; 11,0	10,3; 17,0	8,0; 11,4

CAR = chimeric antigen receptor: blendingsvakaviðtaki; CI = confidence interval: öryggisbil; CR=complete response: full svörun; MRD = minimal residual disease: lágmarksleifar sjúkdóms; NE=not estimable: ekki hægt að meta; PR=partial response: hlutasvörun; sCR=stringent complete response: ströng fullkomin svörun; VGPR=very good partial response: mjög góð hlutasvörun.

^a Allir sjúklingar sem gengust undir hvítfrumuskiljun.

^b 150 × 10⁶ CAR-jákvæði T frumuskammturinn er ekki hluti af viðurkennda skammtabilinu.

^c Fyrir „Heildar (Meðhöndlaðir þátttakendur“ og „Skráðir þátttakendur“): Wald CI; fyrir einstök markskammtastig: Clopper-Pearson nákvæmt CI.

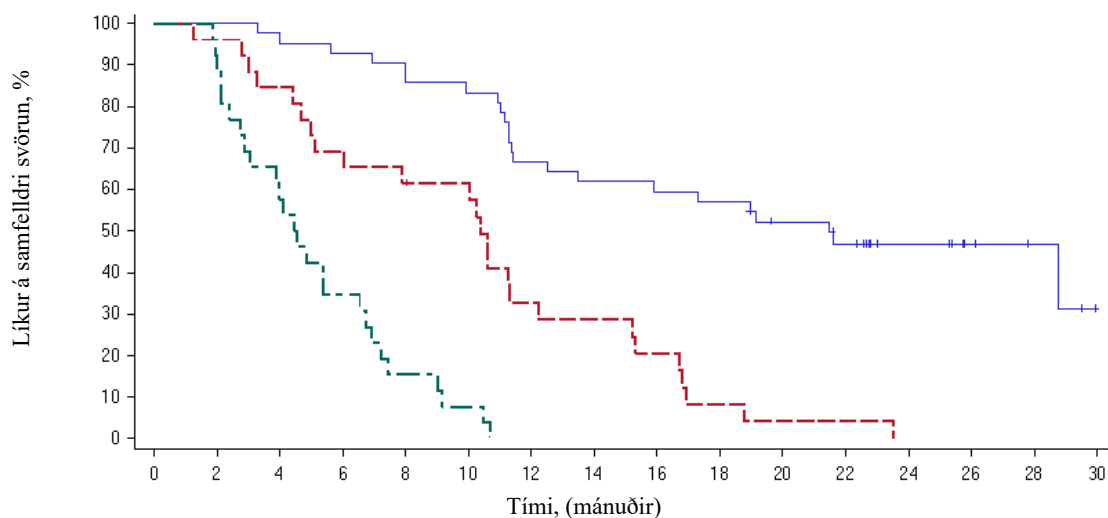
^d Byggt á þröskuldi 10⁻⁵ með næstu kynslóðar raðgreiningu. Clopper-Pearson nákvæmt öryggisbil er notað fyrir 95% öryggisbil fyrir hundradshlutfall af MRD neikvæðni bæði fyrir einstök markskammtastig og meðhöndlaða þátttakendur.

^e Miðgildi og 95% CI byggja á Kaplan-Meier nálguninni.

Athugið: Markskammturinn er 450 × 10⁶ CAR-jákvæðar T frumur á bilinu 150 til 540 × 10⁶ CAR-jákvæðar T frumur. Skammturinn með 150 × 10⁶ CAR-jákvæðum T frumum er ekki hluti af viðurkennda skammtabilinu.

Kaplan-Meier ferill yfir tímalengd svörunar samkvæmt bestu heildarsvörun er sýndur á mynd 1.

Mynd 1. Kaplan-Meier ferill yfir tímalengd svörunar byggt á mati óháðrar endurskoðunarnefndar (IRC) samkvæmt viðmiði alþjóðlegs vinnuhóps um mergæxli (IMWG) samkvæmt bestu heildarsvörun (þátttakendur meðhöndlaðir með Abecma)



CR eða betra	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 eða betra: Þátttakendur: 42; Tilvik: 23; Miðgildi: 21,45 (95% CI: 12,52; NE)

- - - VGPR: Þátttakendur: 26; Tilvik: 25; Miðgildi: 10,38 (95% CI: 5,09; 12,22)

- - - PR: Þátttakendur: 26; Tilvik: 26; Miðgildi: 4,50 (95% CI: 2,86; 6,54)

CI=confidence interval: öryggisbil; IMWG=International Myeloma Working Group: alþjóðlegur vinnuhópur um mergæxli; NE=not estimable: ekki hægt að meta. Tveir sjúklingar sem fengu skammtinn 150×10^6 CAR-jákvæðar T-frumur, sem er ekki hluti af viðurkenna skammtabilinu, eru teknir með í mynd 1.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Í klínískri rannsókn á Abecma voru 48 (34,3%) sjúklingar í KarMMA rannsókninni 65 ára eða eldri og 5 (3,6%) voru 75 ára eða eldri (sjá töflu 5). Ekki sást neinn klínískt mikilvægur munur á öryggi eða virkni Abecma hjá þessum sjúklingum og sjúklingum yngri en 65 ára.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Abecma hjá öllum undirhópum barna hvað varðar meðferð á æxlisvexti þroskaðra B-frumna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Eftir innrennsli Abecma, fjölga CAR-jákvæðar T frumur sér síðan með hröðum veldisvexti og í kjölfarið fækkar þeim í tvífeldisfalli (bi-exponential). Miðgildi tíma hámarksfjölgunar í útæðablóði (T_{max}) kom fram 11 sólahringum eftir innrennsli.

Abecma getur verið viðvarandi í útæðablóði í allt að 1 ár eftir innrennsli.

Gildi aðflutta Abecma gensins hafði jákvæð tengsl við hlutlæga svörun æxlis (hlutasvörun eða betra). Miðgildi C_{max} hjá þeim sem sýndu svörun (N = 93) voru u.þ.b. 4.5-falt hærrí samanborið við samsvarandi gildi hjá þeim sem sýndu ekki svörun (N = 34). Miðgildi $AUC_{0-28dagar}$ hjá sjúklingum sem sýndu svörun (N = 93) var u.þ.b. 5.4-falt hærrí en hjá þeim sem sýndu ekki svörun (N = 32).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- eða lifrarstarfsemi

Rannsóknir á skertri lifrar- og nýrnastarfsemi með Abecma voru ekki gerðar.

Áhrif aldurs, þyngdar, kyns eða kynþáttar

Aldur (bil: 33 til 78 ára) hafði engin áhrif á breytur Abecma fyrir frumufjölgun (expansion parameters). Lyfjahvörf hjá sjúklingum sem eru yngri en 18 ára gamlir hafa ekki verið metin.

Sjúklingar með lægri líkamsþyngd voru með meiri frumufjölgun. Vegna mikils breytileika í lyfjahvörfum frumufjölgunar eru heildaráhrif þyngdar á breytur Abecma fyrir frumufjölgun ekki talin hafa klíniska þýðingu.

Kyn hafði engin áhrif á fjölgun Abecma frumna.

Kynþáttur og þjóðerni hafði engin marktæk áhrif á fjölgun Abecma frumna.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Abecma samanstendur af erfðabreyttum T frumum úr mönnum og því eru engar samsvarandi *in vitro* prófanir, *ex vivo* líkön eða *in vivo* líkön sem geta tekið gert almennilega grein fyrir eiturefnafræðilegum eiginleikum þessa lyfs sem unnið er úr mönnum. Því voru ekki framkvæmdar hefðbundnar eiturefnafræðilegar rannsóknir sem notaðar eru við lyfjaþróanir. Prófanir á eiturhrifum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum voru ekki gerðar.

In vitro frumufjölgunarrannsóknir á frumum frá heilbrigðum gjöfum og sjúklingum sýndu engin merki um ummyndun og/eða ódauðleika og engin tilhneiging á innskoti nálægt genum sem var höfð sérstök gát á í Abecma T frumum.

Í ljósi eðlislægra eiginleika lyfsins, voru engar forklínískar rannsóknir gerðar á áhrifum á frjósemi, æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Cryostor CS10
Natríumklóríð
Natríumglúkónat
Natríumasetat þríhýdrat
Kalíumklóríð
Magnesíumklóríð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Abecma er stöðugt í 1 ár þegar það er geymt í gufufasa fljótandi köfnunarefnis ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).

Innrennslisgjöf hvers poka verður að hefjast 1 klukkustund frá því að þíðing hefst. Eftir þíðingu, á að geyma það magn lyfsins sem ætlað er til innrennslis við stofuhita ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið og flytjið í frysti í gufufasa fljótandi köfnunarefnis ($\leq -130^{\circ}\text{C}$) og því þarf að halda frosnu þangað til sjúklingurinn er tilbúinn til meðferðar, til að tryggja að lífvænlegar lifandi samgena frumur séu tiltækar handa sjúklingnum. Lyfið má EKKI endurfrysta eftir þíðingu.

Fyrir geymsluskilyrði eftir þíðingu lyfins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Frystipoki/-pokar úr etýlénvínylasetati með innsiglaða áfyllingaröngu sem inniheldur/innihalda 10-30 ml (50 ml poki), 30-70 ml (250 ml poki) eða 55-100 ml (500 ml poki) af frumuördreifðu.

Hverjum frystipoka er pakkað í sér málmhulstur.

Einn stakur meðferðarskammtur samanstendur af einum eða fleiri innrennslispokum af sömu stærð og rúmmáli.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Abecma á að flytja innan meðferðarstöðvarinnar í lokuðum, óbrjótanlegum, lekaþéttum ílátum.

Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Abecma eiga að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (nota hanska og hlífðargleraugu) til þess að forðast hugsanlega útbreiðslu smitsjúkdóma.

Undirbúningur fyrir lyfjagjöf

Áður en Abecma er gefið með innrennslisli verður að staðfesta að auðkenni sjúklingsins samsvari auðkennandi upplýsingum um sjúklinginn sem eru á Abecma málmhulstrinu/-hulstrunum, innrennslispokanum/-pokunum og vottorðinu um afhendingu til innrennslis (release for infusion certificate (RfIC)). Abecma innrennslispoka má ekki fjarlægja úr málmhulstri ef upplýsingarnar á merkimiðanum sem er sérstaklega fyrir sjúklinginn, eiga ekki við um sjúklinginn sem ætlunin er að gefa lyfið. Hafa verður tafarlaust samband við fyrirtækið ef eitthvert misræmi er á milli merkimiðanna og auðkennandi upplýsinga sjúklings.

Ef fleiri en einn innrennslispoki fyrir meðferð hefur borist, skal þíða einn innrennslispoka í einu. Samstillta þarf tímsetningu affrýstingar og innrennslisgjafar Abecma. Staðfesta skal upphafstíma innrennslisgjafar fyrirfram og gera ráð fyrir þíðingu svo að Abecma sé tilbúið til innrennslis þegar sjúklingurinn er tilbúinn.

Þíðing

- Fjarlægið Abecma innrennslispokann úr hulstrinu og skoðið innrennslispokann með tilliti til þess hvort hann sé heill og laus við sprungur eða göt áður en hann er þíddur. Ef innrennslispokinn virðist leka eða hafa skemmst, má ekki hefja innrennslisli og pokanum skal fargað í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs frá afleiddum afurðum úr mönnum.
- Setjið innrennslispokann inn í annan sæfðan poka.
- Þíðið Abecma við u.þ.b. 37°C í samþykktu afþíðingartæki eða vatnsbaði þar til enginn sýnilegur ís er í innrennslispokanum. Blandið innihald pokans varlega til að dreifa frumukekkjum. Ef frumukekkir eru enn sýnilegir, skal áfram blanda innihald pokans varlega. Smáir kekkir af

frumum ættu að dreifast við varfærna handvirka blöndun. Ekki þvo, skilja og/eða endurdreifa Abecma innihaldi í nýrri lausn fyrir innrennsli.

Abecma lyfjagjöf

- Undirbúið slönguna úr innrennslissettinu með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn fyrir innrennsli.
- Innrennsli skal hefjast innan við 1 klukkustund frá því að þíðing hófst og eins hratt og innrennsli (gravity flow) leyfir.
- Eftir að búið er að gefa allt innihald innrennslispokans með innrennsli á að skola slöngurnar með með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyf, lausn með sama innrennslisraða til að tryggja að allt lyfið hafi verið gefið.
- Fylgið sama ferli fyrir alla innrennslispoka sem á eftir fylgja fyrir auðkenndan sjúkling.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera vegna förgunar lyfsins

Ónotað lyf og allt sem komist hefur í snertingu við Abecma (föst efni og vökvar) skal meðhöndla og farga sem mögulega smitandi úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs efna sem unnin eru úr mönnum.

Útsetning fyrir slysi

Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun úrgangs frá afleiddum afurðum úr mönnum ef um er að ræða útsetningu fyrir slysi. Vinnuborð og efni sem gætu hafa komist í snertingu við Abecma verður að afmenga með viðeigandi sótthreinsiefni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1539/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. Ágúst 2021.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

MM/ÁÁÁÁ

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR
ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. ADRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Lykilatriði:

Staðfesting á að tocilizúmab sé tiltækt og fullgildingu meðferðarstofnunar samkvæmt verklagsreglum um fyrirkomulag dreifingar

Markaðsleyfishafi mun sjá til þess að sjúkrahús og tengdar stofnanir þeirra sem afgreiða Abecma séu hæfar í samræmi við umsamdar verklagsreglur um fyrirkomulag dreifingar með því að:

- einn skammtur af tocilizúmabi fyrir hvern sjúkling sé tiltækur á staðnum fyrir innrennsli Abecma. Meðferðarstofnunin verður að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizúmabi innan 8 klukkustunda frá hverjum skammti sem síðast var gefinn. Í einstökum tilfellum þar sem tocilizúmab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, þarf að tryggja að sambærilegar viðeigandi aðgerðir vegna CRS í stað tocilizúmabs séu tiltækar á staðnum.
- heilbrigðisstarfsmenn sem koma að meðferð sjúklings, hafi lokið fræðsluáætluninni.

Fræðsluáætlun

Fyrir markaðssetningu innan hvers aðildarríkis skal markaðsleyfishafi ná samkomulegi um innihald og uppsetningu fræðsluefnis við yfirvöld í viðkomandi landi.

Fræðsluáætlun fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Allir heilbrigðisstarfsmenn sem vænta má að ávísi, afgreiði eða gefi Abecma skulu fá leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn, sem munu innihalda upplýsingar um:

- hvernig greina eigi frumuboðalosunarheilkenni og alvarlegar aukaverkanir á taugakerfið;
- hvernig veita eigi meðferð við frumuboðalosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum á taugakerfið;
- hvernig eigi að veita fullnægilegt eftirlit með frumuboðalosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum á taugakerfið;
- hvernig koma eigi öllum viðeigandi upplýsingum til sjúklinga;
- hvernig tryggja eigi að einn skammtur af tocilizúmabi fyrir hvern sjúkling verði tiltækur á staðnum fyrir innrennsli Abecma. Meðferðarstofnunin verður að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizúmabi innan 8 klukkustunda frá hverjum skammti sem síðast var gefinn. Í einstökum tilfellum þar sem tocilizúmab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, þarf að tryggja að sambærilegar viðeigandi aðgerðir vegna CRS í stað tocilizúmabs séu tiltækar á staðnum;
- samskiptaupplýsingar fyrir prófanir á æxlasýnum eftir myndun nýs illkynja vaxtar af T frumu uppruna.
- langtímaeftirfylgnirannsóknina á öryggi og verkun og mikilvægi þess að leggja sitt af mörkum til slíkrar rannsóknar;
- hvernig tryggja eigi að allar aukaverkanir séu tilkynntar á fullnægjandi og viðeigandi hátt;
- hvernig tryggja eigi að nákvæmar upplýsingar um afþiðingarferlið liggi fyrir.

Fræðsluáætlun fyrir sjúklinga

Afhenda skal öllum sjúklingum sem fá Abecma öryggiskort sjúklings, en á því verða eftirfarandi lykilskilaboð um:

- hættuna á frumuboðalosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum á taugakerfið í tengslum við Abecma;
- þörfina á að tilkynna meðferðarlækninum samstundis um einkenni sem grunur liggur á að tengist frumuboðalosunarheilkenni og taugaeiturhrifum;
- þörfina á að halda sig í grennd við staðinn þar sem Abecma var gefið í að minnsta kosti 4 vikur eftir innrennsli Abecma;
- þörfina á að hafa öryggiskort sjúklings ávallt meðferðis;

- áminningu fyrir sjúklinga um að sýna öllum heilbrigðisstarfsmönnum öryggiskort sjúklings, þar með talið þegar um bráðatilvik er að ræða og skilaboð til heilbrigðisstarfsmanna um að sjúklingurinn noti Abecma;
 - reiti til að skrá samskiptaupplýsingar læknisins sem ávísar lyfinu og lotunúmer.
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til þess að skilgreina enn frekar langtímaverkun og öryggi Abecma hjá fullorðnum sjúklingum með endurtekin eða þrálát mergæxli sem hafa þegar fengið að minnsta kosti þrjár meðferðir, þ.m.t. ónæmistemprandi meðferð, meðferð með meltikornahemli (proteasome inhibitor) og and-CD38 mótefni og hafa fengið sjúkdómsversnun í síðustu meðferð skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr framsýnni rannsókn byggðri á upplýsingum úr skrá samkvæmt samþyktri rannsóknaráætlun.	Milligreiningarskýrslur skal leggja fram samkvæmt áætluninni um áhættustjórnun Lokaskýrsla: Q1 2043

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til þess að staðfesta verkun og öryggi Abecma hjá fullorðnum sjúklingum með endurtekin eða þrálát mergæxli sem hafa þegar gengið í gegnum að minnsta kosti þrjár meðferðir skal markaðsleyfishafi leggja fram niðurstöður úr 3. stigs rannsókninni KarMMa-3 (MM-003) þar sem verkun og öryggi Abecma er borið saman við hefðbundnar lyfjameðferðir hjá einstaklingum með endurtekin eða þrálát mergæxli.	Janúar 2024

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRA ÍLÁT (MÁL MHULSTUR)

1. HEITI LYFS

Abecma 260 - 500×10^6 frumur innrennslislyf, ördreifa
idecabtagene vicleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)

2. VIRK(T) EFNI

Samgena T-frumur úr mönnum, erfðbreyttar *ex vivo* með lentiveirugenaferju sem kóðar fyrir blendingsvakaviðtaka (chimeric antigen receptor (CAR)) sem greinir BCMA.
Inniheldur 260 - 500×10^6 CAR+ lífvænlegar T frumur.

3. HJÁL PAREFNI

Inniheldur einnig: Cryostor CS10, natríumklóríð, natríumglúkónat, natríumasetat þríhýdrat, kalíumklóríð, magnesíumklóríð, vatn fyrir inndælingu. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJA FORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa
10-30 ml í hverjum poka
30-70 ml í hverjum poka
55 -100 ml í hverjum poka

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Má ekki geisla.
Til notkunar í bláæð.
Blandið innihald pokans gætilega meðan lyfið þiðnar.
EKKI nota hvítfrumnaeyðandi síu.
STOPP staðfestið auðkenni sjúklings.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einungis til samgena notkunar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í frysti í gufufasa fljótandi köfnunarefnis ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).
Ekki þíða lyfið fyrr en það á að nota það.
Má ekki frysta aftur.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum.
Farga skal ónotuðu lyfi eða úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangsefna úr mönnum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1539/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

SEC:

Skírnarnafn:

Eftirnafn:

Fæðingardagur sjúklings:

Aph ID/DIN:

JOIN:

Lot:

Auðkenni poka:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

INNRENNSLISPOKI

1. HEITI LYFS

Abecma 260 - 500×10^6 frumur innrennslislyf, ördreifa
idecabtagene vicleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)

2. VIRK(T) EFNI

Samgena T-frumur úr mönnum, erfðabreyttar *ex vivo* með lentiveirugenaferju sem kóðar fyrir
blendingsvakaviðtaka (chimeric antigen receptor (CAR)) sem greinir BCMA.
Inniheldur 260 - 500×10^6 CAR+ lífvænlegar T frumur.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: Cryostor CS10, natríumklóríð, natríumglúkónat, natríumasetat þríhýdrat,
kalíumklóríð, magnesíumklóríð, vatn fyrir inndælingu. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa
10-30 ml í hverjum poka
30-70 ml í hverjum poka
55-100 ml í hverjum poka

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Má ekki geisla.
Til notkunar í bláæð.
Blandið innihald pokans gætileg meðan lyfið þiðnar.
EKKI nota hvítfrumnaeyðandi síu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einungis til samgena notkunar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í frysti í gufufasa fljótandi köfnunarefnis ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).
Ekki þíða lyfið fyrr en það á að nota það.
Má ekki frysta aftur.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum.
Farga skal ónotuðu lyfi eða úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangsefna úr mönnum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/21/1539/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Skírnarnafn:
Eftirnafn:
Fæðingardagur sjúklings:
Aph ID/DIN:
JOIN:
Lot:
Auðkenni poka:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á VOTTORÐI UM AFHENDINGU TIL INNRENNSLIS (RELEASE FOR INFUSION CERTIFICATE (RfIC)) SEM FYLGJA SKAL HVERRI SENDINGU HANDA EINUM SJÚKLINGI

1. HEITI LYFS

Abecma 260 - 500×10^6 frumur innrennslislyf, ördreifa idcabtagene vicleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)

2. VIRK(T) EFNI

Samgena T-frumur úr mönnum, erfðabreyttar *ex vivo* með lentiveirugenaferju sem kóðar fyrir blendingsvakaviðtaka (chimeric antigen receptor (CAR)) sem greinir BCMA.

3. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

Auðkenni poka fyrir gjöf	Raunverulegt fyllingarrúmmál (ml)*	Fjöldi CAR+ lífvænlegra T frumna í hverjum poka
Auðkenni poka:		
Auðkenni poka: <input type="checkbox"/> N/A		
Auðkenni poka: <input type="checkbox"/> N/A		
Auðkenni poka: <input type="checkbox"/> N/A		
Auðkenni poka: <input type="checkbox"/> N/A		
Auðkenni poka: <input type="checkbox"/> N/A		
Auðkenni poka: <input type="checkbox"/> N/A		
Auðkenni poka: <input type="checkbox"/> N/A		
Heildarfjöldi poka fyrir gjöf	Heildarrúmmál skammta	Skammtur (heildarfjöldi CAR+ lífvænlegra T frumna)

* Raunverulegt rúmmál er það magn lyfsins sem hver poki hefur verið fylltur með og er hugsanlega ekki það sama og markrúmmálið sem skráð er á merkimiða lyfjapokans.

4. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

5. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

GEYMIÐ SKJALIÐ OG HAFIÐ ÞAÐ TIL TAKS VIÐ UNDIRBÚNING GJAFAR ABECMA INNRENNSLIS

Einungis til samgena notkunar.

6. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Á ekki við.

7. FYRNINGARDAGSETNING OG AÐRAR SÉRTÆKAR UPPLÝSINGAR UM LOTU

Upplýsingar um lyf og skammt

Framleitt af:	
Framleiðsludagsetning:	
Fyrningardagsetning:	
Hundraðshlutfall lífvænleika frumna:	

8. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum.

Farga skal ónotuðu lyfi eða úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangsefna úr mönnum.

9. LOTUNÚMER, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Upplýsingar um sjúkling

Skirnarnafn:		Eftirnafn:	
Fæðingardagur:		Lotunúmer:	
JOIN:		Land:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

10. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFABristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Írland**11. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/21/1539/001

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Abecma 260 til 500 x 10⁶ frumur innrennsliislyf, ördreifna idecabtagene vicleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti. til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn mun afhenda þér öryggiskort fyrir sjúkling. Lestu það vandlega og fylgdu fyrirmælunum á því.
- Sýndu læknum eða hjúkrunarfræðingnum alltaf öryggiskort sjúklings þegar þú hittir þau eða ef þú leggst inn á sjúkrahús.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Abecma og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Abecma
3. Hvernig nota á Abecma
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Abecma
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Abecma og við hverju það er notað

Upplýsingar um Abecma

Abecma er tegund af lyfi sem kallast „meðferð með erfðabreyttum frumum“. Virka innihaldsefnið í lyfinu er idcabtagene vicleucel, sem framleitt er úr þínum eigin hvítu blóðkornum sem kallast T frumur.

Við hverju Abecma er notað

Abecma er notað til meðferðar hjá fullorðnum með mergæxli, sem er krabbamein í beinmerg. Það er notað þegar fyrri meðferðir við krabbameininu hafa ekki virkað eða ef krabbameinið hefur komið aftur.

Hvernig Abecma virkar

Hvítu blóðkornin eru fjarlægð úr blóðinu og þeim er síðan erfðabreytt, til þess að þau geti ráðist á mergæxlisfrumurnar í líkamanum.

Þegar Abecma er gefið í blóðrásina með innrennsli, munu breyttu hvítu blóðkornin drepa mergæxlisfrumurnar.

2. Áður en byrjað er að gefa Abecma

Ekki má gefa Abecma

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá læknum ef þú telur þig vera með ofnæmi.

- Hefur ofnæmi fyrir einhverjum af innihaldsefnum lyfjanna sem þú munt fá sem hluta af eitilfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð, sem er notuð til að undirbúa líkamann fyrir meðferð með Abecma.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Áður en byrjað er að nota Abecma skal leita ráða hjá læknum:

- ef þú ert með lungna- eða hjartavandamál.
- Ef þú ert með lágan blóðþrýsting.
- Ef þú hefur fengið stofnfrumuígræðslu á síðastliðnum 4 mánuðum.
- Ef þú ert með einkenni hýsilsóttar (graft-versus-host disease). Þetta gerist þegar ígræddar frumur ráðast á líkama þinn og valda einkennum eins og útbrotum, ógleði, uppköstum, niðurgangi og blóðugum hægðum.
- Ef þú ert með sýkingu. Veitt verður meðferð við sýkingunni áður en þú færð Abecma.
- Ef þú tekur eftir því að einkenni krabbameinsins versni. Í tilfalli mergæxlis gæti þetta falið í sér hita, slappleika, beinverki, þyngdartap af óútskýrðum orsökum.
- Ef þú hefur fengið cýtómegalóveirusýkingu (CMV), sýkingu af völdum lifrabólgu B eða C eða sýkst af alnæmisveirunni (HIV).
- Ef þú hefur fengið bólusetningu á síðastliðnum 6 vikum eða íhugar bólusetning á næstu mánuðum.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum áður en byrjað er að nota Abecma.

Próf og skoðanir

Áður en þú færð Abecma mun lækningin:

- Kanna lungu, hjarta og blóðþrýsting hjá þér.
- Leita eftir einkennum sýkingar, en veitt verður meðferð við öllum sýkingum áður en þú færð Abecma.
- Kanna hvort krabbameinið sé að versna.
- Prófa fyrir CMV-sýkingu, sýkingu af völdum lifrabólgu B, sýkingu af völdum lifrabólgu C eða HIV-sýkingu.

Eftir að þér hefur verið gefið Abecma

- Það eru alvarlegar aukaverkanir sem þú þarft að láta lækningu eða hjúkrunarfræðinginn vita af tafarlaust og gæti krafist bráðrar lækningeðferðar. Sjá „alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.
- Lækningin fylgist með fjölda blóðkorna með reglulegu millibili þar sem blóðkornum getur fækkað.
- Haltu þig í grennd við meðferðarstofnunina þar sem þú fékkst Abecma í að minnsta kosti 4 vikur. Sjá kafla 3 og 4.
- Ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

Börn og unglingar

Ekki skal nota Abecma hjá börnum og unglíngum undir 18 ára aldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Abecma

Látið lækningu eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, ásamt lyfjum sem hafa verið fengin án lyfseðils.

Lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið

Láttu lækningu eða hjúkrunarfræðing vita áður en Abecma er tekið ef þú notar einhver lyf sem veikja ónæmiskerfið svo sem barkstera. Þetta er vegna þess að þessi lyf geta haft áhrif á verkun Abecma.

Í kafla 3 má sjá upplýsingar um lyfin sem þú munt fá áður en meðferð með Abecma hefst.

Bólusetningar

Þú mátt ekki fá svokölluð lifandi bóluefni:

- Í 6 vikur áður en þú færð stutta meðferð með krabbameinslyfjum (sem kallast eitlifrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð) til að undirbúa líkama þinn fyrir Abecma.
- Meðan á meðferð með Abecma stendur.
- Að meðferð lokinni á meðan að ónæmiskerfið er enn að jafna sig.

Talaðu við lækinn ef þú þarft á einhverjum bólusetningum að halda.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað. Þetta er vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Abecma hjá barnshafandi konum eða konum með barn á brjósti og lyfið gæti skaðað ófætt barn þitt eða barn sem þú ert með á brjósti.

- Ef þú ert þunguð eða heldur að þú getir verið þunguð eftir að Abecma meðferð er lokið, skaltu ráðfæra þig við lækinn tafarlaust.
- Þú munt taka þungunarpróf áður en meðferðin hefst. Ekki má nota Abecma nema niðurstöðurnar sýni að þú sért ekki þunguð.

Ræddu meðgöngu við lækinn ef þú hefur fengið Abecma.

Akstur og notkun véla

Þú mátt ekki aka, nota vélar eða taka þátt í athöfnum sem krefjast árvekni í að minnsta kosti 8 vikur eftir að meðferð líkur eða þar til lækinn segir þér að þú hafir náð þér að fullu. Abecma getur valdið þér syfju, valdið ruglingi eða krampa (flogum).

Abecma inniheldur natríum og kalíum og dímetýlsúlfoxíð (DMSO)

Lyfið inniheldur allt að 752 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum skammti. Þetta jafngildir 37,6% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

Lyfið inniheldur allt að 274 mg af kalíum í hverjum skammti. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingar á kalíumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

Ef þú hefur ekki fengið DMSO áður, þarf að fylgjast vel með þér á fyrstu mínútum innrennslisins.

3. Hvernig nota á Abecma

Blóðgjöf til að framleiða Abecma úr hvítum blóðkornum

- Læknirinn mun taka blóð hjá þér með slöngu (æðalegg) í æð. Sum hvítu blóðkornanna eru aðskilin frá blóðinu þínu og því blóði sem eftir er er dælt aftur í líkamann. Þetta kallast „hvítfrumnaskiljun“ og getur tekið 3 til 6 klukkustundir. Það getur þurft að endurtaka þetta ferli.
- Hvítu blóðkornin þín eru síðan fryst og sent til að láta framleiða Abecma.

Önnur lyf sem þú munt fá áður en meðferð með Abecma hefst

- Nokkrum sólarhringum áður meðferð með Abecma hefst, munt þú fá stutta meðferð með krabbameinslyfjum. Þetta er til að fjarlægja þau hvítu blóðkorn sem fyrir eru.
- Stuttu áður en meðferð með Abecma hefst munt þú fá parasetamól og andhistamín lyf. Þetta er til þess að draga úr líkum á innrennslisviðbrögðum og hita.

Hvernig gefa á Abecma

- Læknirinn mun tryggja að Abecma hafi verið framleitt úr þínu eigin blóði með því að ganga úr skugga um að auðkennandi upplýsingar um sjúklinginn á lyfjamerkingunum samsvari þínum upplýsingum.
- Abecma er gefið með dreypi (innrennsli) með slöngu í æð.

Eftir að búið er að gefa Abecma

- Haltu þig í grennd við meðferðarstofnunina þar sem þú fékkst Abecma - í að minnsta kosti 4 vikur.
- Þú munt sæta daglegu eftirliti í meðferðarstofnuninni í að minnsta kosti 10 sólarhringa til þess að hægt sé að kanna hvort meðferðin sé að virka fyrir þig - og aðstoða þig ef upp koma aukaverkanir. Sjá kafla 2 og 4.
- Ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

Ef þú missir af heimsókn

Hafðu samband við lækinn eða meðferðarstofnunina eins fljótt og hægt er til að bóka nýja heimsókn.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum eftir að hafa notað Abecma. Þær koma venjulega fram á fyrstu 8 vikunum eftir innrennslið, en geta einnig þróast seinna:

- hiti, kuldahrollur, öndunarerfiðleikar, sundl eða léttur svimi, ógleði, höfuðverkur, hraður hjartsláttur, lágur blóðþrýstingur eða þreyta - þetta geta verið einkenni frumuboðalosunarheilkennis (cytokine release syndrome (CRS)), sem er alvarlegt og hugsanlega banvænt ástand.
- ruglingur, minnisörðugleikar, erfiðleikar með að tala eða hægara tal, erfiðleikar með að skilja tal, skert jafnvægi eða samhæfing, áttamissir, dregur úr árvekni (minnkuð meðvitund) eða mikil syfja, meðvitundarleysi, óráð, flog (krampar), skjálfti eða máttleysi með tap á hreyfingu á annarri hlið líkamans.
- öll merki um sýkingu, sem getur falið í sér hita, kuldahroll eða skjálfta, hósta, mæði, hraða öndun og hraðan púls.
- mikil þreytutilfinning eða slappleiki eða mæði - sem getur verið merki um lítið magn rauðra blóðkorna (blóðleysi).
- blæðing eða marblettir myndast auðveldar án orsaka, þar með taldar blóðnasir eða blæðing úr munni eða þörmum, sem getur verið merki um lítið magn blóðflagna í blóði þínu.

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú tekur eftir einhverjum af ofangreindum aukaverkunum, þar sem þú gætir þurft bráða lækni meðferð.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Mjög algengar: Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- orkuleysi
- hár blóðþrýstingur
- minnkuð matarlyst
- hægðatregða
- bólgur, öklar, handleggir, fótleggir og andlit
- liðverkur
- lítið magn hvítra blóðkorna (daufkyrningar, hvítakorn og eitilfrumur), sem getur aukið hættu þína á sýkingum
- sýkingar, þ.m.t lungnabólga eða sýkingar í öndunarvegi, munni, húð, þvagrærum eða blóði, sem geta verið af völdum baktería, veira eða sveppa
- niðurstöður rannsókna á rannsóknastofu sýna lág gildi mótefna, sem kallast ónæmisglóbúlín (gammaglóbulín-lækkun) sem gegna mikilvægu hlutverki í að berjast gegn sýkingum
- niðurstöður rannsókna á rannsóknarstofu sem sýna lækkuð gildi kalsíums, natríums, magnesíums, kalíums, fosfats eða albúmíns, sem geta orsakað þreytu, þróttleysi í vöðvum eða krampa eða óreglulegan hjartslátt

- niðurstöður rannsókna á rannsóknarstofu sem sýna aukin gildi lifrarensíma (óeðlilegt lifrarpróf) eða há gildi próteins (C-virku próteini) í blóði sem getur bent til bólgu.

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- alvarleg bólga vegna virkjunar ónæmiskerfisins sem gæti valdið alvarlegum skaða í líkamanum
- svefnörðugleikar
- vöðvaverkur
- óeðlilegar líkamshreyfingar eða skortur á samhæfingu
- ójafn eða óreglulegur hjartsláttur
- vökvi í lungunum
- lágt súrefnismettun í blóði, sem getur valdið mæði, ringlun eða syfju.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Abecma

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar læknum.

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum á málmhulstrinu og merkimiðanum á innrennslispokanum eftir „EXP“.

Geymið og flytjið í frysti í gufufasa fljótandi köfnunarefnis ($\leq -130^{\circ}\text{C}$). Ekki má þíða lyfið fyrr en það er tilbúið til notkunar. Má ekki frysta aftur.

Ekki skal nota lyfið ef innrennslispokinn er skemmdur eða hann lekur.

Lyfið inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum. Farga skal ónotuðu lyfi eða úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs frá afleiddum afurðum úr mönnum.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Abecma inniheldur

- Virka efnið er idcabtagene vicleucel. Hver innrennslispoki af Abecma inniheldur idcabtagene vicleucel frumuördreifur í styrk sem er háður lotunni af samgena T frumum, erfðabreyttum til að tjá and-BCMA blendingsvakaviðtaka (CAR-jákvæðar lífvænlegar T frumur). Einn eða fleiri innrennslispokar innihalda alls 260 til 500×10^6 CAR-jákvæðar lífvænlegar T frumur.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru Cryostor CS10, natríumklóríð, natríumglúkónat, natríumasetat þríhýdrat, kalíumklóríð, magnesíumklóríð, vatn fyrir inndælingu. Sjá kafla 2, „Abecma inniheldur natríum, kalíum og DMSO“.

Lýsing á útliti Abecma og pakkningastærðir

Abecma er litlaus frumuördreifa til innrennslis, sem kemur í einum eða fleiri innrennslispokum sem hverjum er pakkað í sér málmhulstur. Hver poki inniheldur 10 ml til 100 ml af frumuördreifur.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Mikilvægt er að lesa allt efnið um þetta verklag áður en Abecma er gefið.

Varúðarráðstafanir sem gera skal áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

- Abecma skal flytja innan meðferðarstofnunar í lokuðum, óbrjótanlegum, lekaþéttum ílátum.
- Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Abecma eiga að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (nota hanska og hlífðargleraugu) til þess að forðast hugsanlega útbreiðslu smitsjúkdóma.

Undirbúningur fyrir lyfjagjöf

- Áður en Abecma gefið með innrennsli verður að staðfesta að að auðkenni sjúklingsins samsvari auðkennandi upplýsingum um sjúklinginn sem eru á Abecma málmhulstrinu/-hulstrunum, innrennslispokanum/-pokunum og vottorðinu um afhendingu til innrennslis (release for infusion certificate (RfIC)).
- Ekki má fjarlægja Abecma innrennslispoka úr málmhulstri ef upplýsingarnar á merkimiðanum sem er sérstaklega fyrir sjúklinginn, eiga ekki við um sjúklinginn sem ætlunin er að gefa lyfið. Hafa skal tafarlaust samband við fyrirtækið ef eitthvert misræmi er á milli merkimiðanna og auðkennandi upplýsinga sjúklingsins.
- Ef fleiri en einn innrennslispoki fyrir meðferð hefur borist, skal þíða einn innrennslispoka í einu. Samstillta þarf tímasetningu þíðingar og innrennslisgjafar Abecma. Staðfesta skal upphafstíma innrennslisgjafar fyrirfram og gera ráð fyrir þíðingu svo að Abecma sé tilbúið til innrennslis þegar sjúklingurinn er tilbúinn.

Þíðing

- Fjarlægið Abecma innrennslispokann úr hulstrinu og skoðið innrennslispokann með tilliti til þess hvort hann sé heill og laus við sprungur eða göt áður en hann er þíddur. Ef innrennslispokinn virðist leka eða hafa skemmst, má ekki hefja innrennsli og pokanum skal fargað í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs efna sem unnin eru úr mönnum.
- Setjið innrennslispokann innan í annan sæfðan poka.
- Þíðið Abecma við u.þ.b. 37 °C í samþykktu þíðingartæki eða vatnsbaði þar til enginn sýnilegur ís er í innrennslispokanum. Blandið innihald pokans varlega til að dreifa frumukekkjum. Ef frumukekkir eru enn sýnilegir, skal áfram blanda innihald pokans varlega. Smáir kekkir af frumum ættu að dreifast við varfærna handvirka blöndun. Ekki þvo, skilja og/eða endurdreifa Abecma innihaldi í nýrri lausn fyrir innrennsli.

Abecma lyfjagjöf

- EKKI nota hvítfrumnaeyðandi síu.
- Eingöngu heilbrigðisstarfsmaður með reynslu af sjúklingum með bælt ónæmiskerfi mega gefa Abecma með innrennsli í bláæð og þurfa að vera reiðubúnir til þess að meðhöndla bráðaofnæmi.
- Tryggja skal að tocilizúmab og neyðarbúnaður séu tiltæk áður en innrennsli er hafið og á meðan á batatíma stendur. Í einstökum tilfellum þar sem tocilizúmab er ekki fánlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, þarf að tryggja að sambærilegar víðeigandi aðgerðir vegna CRS í stað tocilizúmabs séu tiltækar á staðnum.
- Það getur hugsast að miðlægir bláæðaleggir séu notaðir við innrennsli Abecma og mælt er með því fyrir sjúklinga með slæmt aðgengi í gegnum útlími.
- Staðfesta þarf að auðkenni sjúklingsins sé í samræmi við auðkennandi upplýsingar um sjúklinginn sem eru á Abecma innrennslispokanum.
- Undirbúið slönguna úr innrennslissettinu með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn fyrir innrennsli.
- Innrennsli skal hefjast innan við 1 klukkustund frá því að þíðing hófst og eins hratt og innrennsli (gravity flow) leyfir.
- Eftir að búið er að gefa allt innihald innrennslispokans með innrennsli á að skola slöngurnar með með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn með sama innrennslisþraða til að tryggja að allt lyfið hafi verið gefið.
- Fylgið sama ferli fyrir alla innrennslispoka sem á eftir fylgja fyrir auðkenndan sjúkling.

Förgun Abecma

- Ónotað lyf og allt sem komist hefur í snertingu við Abecma (föst efni og vökvar) skal meðhöndla og farga sem mögulega smitandi úrgangi samkvæmt staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun úrgangsefna úr mönnum.

Útsetning fyrir slysi

- Fylgja skal staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun úrgangs frá afleiddum afurðum úr mönnum ef um er að ræða útsetningu fyrir slysi. Vinnuborð og efni sem gætu hafa komist í snertingu við Abecma verður að afmenga með víðeigandi sóthreinsiefni.