

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking, for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abecma 260-500 x 10⁶ celler infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Abecma (idekabtagenvikleucel) er en genetisk modifisert autolog immunterapi som inneholder humane T-celler transduisert med lentiviral vektor (LVV) som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) som gjenkjenner B-celle modningsantigen.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver pasientspesifikke infusjonspose med Abecma inneholder en celledispersjon av idekabtagenvikleucel med en batchavhengig konsentrasjon av autologe T-celler som er genetisk modifisert til å uttrykke en kimær anti-BCMA antigenreseptor (CAR-positive levedyktige T-celler). Det ferdige produktet kommer i en eller flere infusjonsposer som inneholder en celledispersjon med 260 til 500 x 10⁶ CAR-positive levedyktige T-celler.

Hver infusjonspose inneholder 10-30 ml, 30-70 ml eller 55-100 ml infusjonsvæske, dispersjon.

Cellesammensetningen og det endelige celleantallet varierer mellom de individuelle pasientbatchene. I tillegg til T-celler kan naturlige drepeceller (NK-celler) være tilstede. Kvantitativ informasjon om antall CAR-positive levedyktige T-celler/infusjonspose er angitt i sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC) som er tilgjengelig på innsiden av lokket til tørrdampbeholderen som brukes for transport.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 5 % dimetylsulfoksid (DMSO), opptil 752 mg natrium og opptil 274 mg kalium per dose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, dispersjon.

En fargeløs dispersjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Abecma er indisert til behandling av voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38 antistoff, og hvor det er påvist sykdomsprogresjon under den siste behandlingen.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Abecma må administreres ved et kvalifisert behandlingssted.

Behandling med Abecma skal igangsettes under ledelse av og overvåkes av helsepersonell som har erfaring med behandling av hematologiske maligniteter og som har fått opplæring i administrering og håndtering av pasienter behandlet med Abecma.

Før infusjon av Abecma, må minimum én dose av tocilizumab og akuttutstyr være tilgjengelig for eventuell håndtering av cytokinfrigivelsessyndrom (CRS). Etter hver dose, må behandlingsstedet innen 8 timer ha tilgang til en ytterligere dose tocilizumab. I unntakstilfeller hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), må egnede alternativer til tocilizumab for behandling av CRS være tilgjengelig før infusjon.

Dosering

Abecma er kun beregnet til autolog bruk (se pkt. 4.4). Produksjon og frigivelse av Abecma tar vanligvis ca. 4-5 uker.

Behandlingen består av én enkeltdose med infusjonsvæske som inneholder en dispersjon av CAR-positive levedyktige T-celler i en eller flere infusjonsposer. Måldosen er 420×10^6 CAR-positive levedyktige T-celler innenfor et område på 260 til 500×10^6 CAR-positive levedyktige T-celler. Se det medfølgende sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC) for ytterligere opplysninger om dose.

Forberedende behandling (lymfodepleterende kjemoterapi)

Lymfodepleterende kjemoterapi bestående av cyklofosamid 300 mg/m^2 intravenøst og fludarabin 30 mg/m^2 intravenøst bør administreres i 3 dager. Se preparatomtalene for cyklofosamid og fludarabin for informasjon om dosejustering ved nedsatt nyrefunksjon.

Abecma administreres 2 dager etter at lymfodepleterende kjemoterapi er fullført, opp til maksimalt 9 dager. Tilgjengeligheten av Abecma må bekreftes før behandling med lymfodepleterende kjemoterapi starter. Dersom det er en forsinkelse på mer enn 4 uker mellom fullført lymfodepleterende kjemoterapi og infusjonen, bør pasienten behandles på nytt med lymfodepleterende kjemoterapi før infusjon med Abecma.

Premedisinering

For å minimere risikoen for infusjonsreaksjoner, bør pasienten premedisineres med paracetamol (500 til 1000 mg oralt) og difenhydramin (12,5 mg intravenøst eller 25 til 50 mg oralt) eller et annet H_1 -antihistamin, ca. 30 til 60 minutter før infusjon med Abecma.

Profylaktisk bruk av systemiske kortikosteroider bør unngås, fordi bruken kan forstyrre effekten til Abecma. Terapeutiske doser med kortikosteroider bør unngås 72 timer før oppstart med lymfodepleterende kjemoterapi og etter infusjonen med Abecma, bortsett fra ved håndtering av CRS, nevrologiske toksisiteter og andre livstruende situasjoner (se pkt. 4.4).

Klinisk vurdering før infusjon

Behandling med Abecma bør utsettes hos noen risikoutsatte pasientgrupper (se pkt. 4.4).

Overvåking etter infusjon

- Pasientene skal overvåkes på det kvalifiserte behandlingsstedet de første 10 dagene etter infusjon for tegn og symptomer på CRS, nevrologiske hendelser og andre toksisiteter.
- Etter de første 10 dagene etter infusjonen skal pasienten overvåkes etter legens vurdering.
- Pasienter skal instrueres om å oppholde seg i nærheten (innen 2 timers reiseavstand) av det kvalifiserte behandlingsstedet i minst 4 uker etter infusjon.

Spesielle populasjoner

Pasienter med humant immunsviktvirus (hiv), hepatitt B-virus (HBV) og hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon

Det finnes ingen klinisk erfaring hos pasienter med aktiv hiv-, HBV- eller HCV-infeksjon. Screening for HBV, aktiv hiv og aktiv HCV må utføres før det høstes celler til produksjon. Leukaferesemateriale fra pasienter med aktiv hiv- eller aktiv HCV-infeksjon vil ikke bli akseptert for produksjon av Abecma (se pkt. 4.4).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter over 65 år (se pkt. 5.1).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Abecma hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Abecma er kun til intravenøs bruk.

Administrasjon

- Bruk IKKE et filter til leukodeplesjon.
- Sørg for at tocilizumab, eller egnede alternativer ved unntakstilfeller hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret, og akuttutstyr er tilgjengelig før infusjonen og i overvåkingsperioden.
- Sentralvenøs tilgang kan brukes til infusjon av Abecma og anbefales hos pasienter med dårlig perifer tilgang.
- Kontroller at pasientens identitet samsvarer med pasientopplysningene på infusjonsposen med Abecma.

For instruksjoner om klargjøring, administrering, utilsiktet eksponering og destruksjon av legemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kontraindikasjoner for lymfodepleterende kjemoterapi må vurderes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

Kravene til sporbarhet for cellebaserte, avanserte legemidler er gjeldende. For å sikre sporbarheten skal legemidlets navn, batchnummer og navnet til den behandlede pasienter oppbevares i en periode på 30 år etter utløpsdatoen for produktet.

Årsaker til å utsette behandlingen

På grunn av risikoene som er forbundet med Abecma-behandling, bør infusjonen utsettes i opptil 7 dager dersom en pasient har noen av følgende tilstander:

- Uavklarte alvorlige bivirkninger (spesielt lungereaksjoner, hjertereaksjoner eller hypotensjon) inkludert fra tidligere kjemoterapi.
- Aktive infeksjoner eller inflammatoriske sykdommer (inkludert pneumonitt, myokarditt eller hepatitt).
- Aktiv transplantat-mot-vert sykdom (GVHD).

Autolog bruk

Abecma er kun beregnet til autolog bruk og skal ikke under noen omstendigheter administreres til andre pasienter. Før infusjon, må det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med pasientopplysningene på Abecma-infusjonsposen, -kassetten og sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC). Abecma skal ikke administreres dersom informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.

Samtidig sykdom

Pasienter med aktiv sykdom i sentralnervesystemet eller utilstrekkelig nyre-, lever-, lunge- eller hjertefunksjon er sannsynligvis mer utsatt for konsekvensene av bivirkningene beskrevet nedenfor og krever spesiell oppmerksomhet.

Sykdommer i sentralnervesystemet (CNS)

Det er ingen erfaring med bruk av Abecma hos pasienter med myelom med CNS-involvering eller andre eksisterende, klinisk relevante CNS patologier.

Tidligere allogen stamcelletransplantasjon

Det anbefales ikke at pasienter får Abecma innen 4 måneder etter en allogen stamcelletransplantasjon (SCT) fordi Abecma potensielt kan forverre GVHD. Leukaferese for produksjon av Abecma bør utføres minst 12 uker etter allogen stamcelletransplantasjon.

Tidligere behandling med anti-BCMA

Det er begrenset erfaring med Abecma hos pasienter som tidligere har fått BCMA-rettet behandling.

Det er begrenset erfaring med å behandle pasienter på nytt med en ny dose Abecma. Responser etter gjentatt Abecma-behandling var sjeldne og hadde kortere varighet sammenliknet med den innledende behandlingen. Det ble i tillegg observert fatale utfall hos pasienter som ble behandlet på nytt.

Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

CRS, inkludert fatale eller livstruende reaksjoner, oppsto etter infusjon med Abecma. Nesten alle pasientene opplevde en viss grad av CRS. Median tid til CRS oppsto var 1 dag (område: 1 til 12) (se pkt. 4.8).

Overvåking og behandling av CRS

CRS bør fastslås ut fra klinisk presentasjon. Pasienter bør vurderes og behandles for andre årsaker til feber, hypoksi og hypotensjon. CRS er rapportert å være assosiert med funn av hemofagocytisk lymfohistiocytose / makrofagaktiveringssyndrom (HLH/MAS), og fysiologien til syndromene kan overlape hverandre. MAS er en potensielt livstruende tilstand, og pasienter bør overvåkes nøye for bevis på MAS. Behandling av MAS bør administreres i henhold til institusjonens retningslinjer.

En dose av tocilizumab per pasient må finnes på behandlingsstedet og være tilgjengelig for administrasjon før infusjon av Abecma. Etter hver dose, må behandlingsstedet innen 8 timer ha tilgang til en ytterligere dose tocilizumab. I unntakstilfeller hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret, må behandlingsstedet ha tilgang til egnede alternativer til tocilizumab for behandling av CRS. Pasientene skal overvåkes på det kvalifiserte behandlingsstedet for tegn og symptomer på CRS i de første 10 dagene etter infusjon med Abecma. Etter de første 10 dagene etter infusjon, skal pasienten overvåkes etter legens vurdering. Pasienter skal rådes til å oppholde seg i nærheten (innenfor 2 timers reisevei) av det kvalifiserte behandlingsstedet i minst 4 uker etter infusjon, og til å søke øyeblikkelig legehjelp ved tegn eller symptomer på CRS.

Ved første tegn på CRS, bør støttende behandling, tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider igangsettes som angitt i tabell 1. Abecma kan fortsette å ekspandere og vedvare etter administrering av tocilizumab og kortikosteroider (se pkt. 4.5).

Hos pasienter som opplever CRS, bør hjerte- og organfunksjonen overvåkes nøye til symptomene opphører. Ved alvorlig eller livstruende CRS, bør intensivavdelingen vurdere overvåking og støttende behandling.

Dersom det er mistanke om samtidig neurologisk toksisitet under CRS, bør den neurologiske toksisiteten håndteres i henhold til anbefalingene i tabell 2 og den mest aggressive intervensjonen av de to reaksjonene som er spesifisert i tabell 1 og 2 bør brukes.

Tidligere opptrapping (dvs. høyere kortikosteroiddose, alternative anticytokinmidler, anti-T-cellebehandlinger) anbefales innen 72 timer etter infusjon med Abecma hos pasienter med refraktær CRS, karakterisert ved vedvarende feber, endeorgan toksisitet (f.eks. hypoksi, hypotensjon) og/eller HLH/MAS som ikke bedres innen 12 timer etter førstelinje intervensjoner.

Tabell 1. Gradering av CRS og behandlingsveiledning

CRS-grad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroider
Grad 1 Symptomene krever kun symptomatisk behandling (f.eks. feber, kvalme, fatigue, hodepine, myalgi, uvelhet).	Ved oppstart 72 timer eller mer etter infusjon, behandles dette symptomatisk. Ved oppstart mindre enn 72 timer etter infusjon og symptomene ikke kontrolleres av støttende behandling alene, vurder tocilizumab 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg).	—
Grad 2 Symptomene krever og responderer på moderat intervensjon. Oksygenbehov lavere enn 40 % FiO ₂ eller hypotensjon som responderer på væsketilførsel eller lav dose av en vasopressor eller grad 2 organtoksisitet.	Administrer tocilizumab 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg).	Vurder deksametason 10 mg intravenøst hver 12.-24. time.

CRS-grad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroider
Grad 3 Symptomene krever og responderer på aggressiv intervensjon. Feber, oksygenbehov større enn eller lik 40 % FiO ₂ eller hypotensjon som krever høy dose eller flere vasopressorer eller grad 3 organtoksisitet eller grad 4 transaminitt.	Administrer tocilizumab 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg).	Administrer deksametason (f.eks. 10 mg intravenøst hver 12. time).
For grad 2 og 3: Dersom det ikke er noen bedring innen 24 timer eller rask progresjon, gjenta tocilizumab og øk dosen og frekvensen av deksametason (20 mg intravenøst hver 6.-12. time). Dersom det ikke er noen bedring innen 24 timer eller fortsatt rask progresjon, bytt til metylprednisolon 2 mg/kg etterfulgt av 2 mg/kg fordelt på 4 ganger per dag. Dersom behandling med steroider initieres, fortsett med steroider i minst 3 doser, og trapp ned over maksimalt 7 dager. Etter 2 doser tocilizumab, vurder alternative anticytokinmidler. Ikke overskrid 3 doser tocilizumab i løpet av 24 timer eller totalt 4 doser.		
Grad 4 Livstruende symptomer. Behov for respirator, kontinuerlig venovenøs hemodialyse (CVVHD) eller grad 4 organtoksisitet av (unntatt transaminitt).	Administrer tocilizumab 8 mg/kg intravenøst i løpet av 1 time (må ikke overstige 800 mg).	Administrer deksametason 20 mg intravenøst hver 6. time.
For grad 4: Etter 2 doser tocilizumab, vurder alternative anticytokinmidler. Ikke overskrid 3 doser tocilizumab i løpet av 24 timer eller totalt 4 doser. Dersom det ikke er noen bedring innen 24 timer, vurder metylprednisolon (1 til 2 g, gjenta hver 24. time ved behov; nedtrapping som klinisk indisert) eller anti-T-cellebehandling slik som cyklofosamid 1,5 g/m ² eller andre.		

^a Lee et al, 2014.

Nevrologiske bivirkninger

Nevrologiske toksisiteter, som afasi og encefalopati, som kan være alvorlige eller livstruende, oppsto etter behandling med Abecma. Median tid før den første nevrotoksiske hendelsen inntraff var 2 dager (område: 1 til 10 dager). Nevrologisk toksisitet kan forekomme samtidig med CRS, etter at CRS har gått over eller i fravær av CRS (se pkt. 4.8).

Overvåking og behandling av nevrologiske toksisiteter

Pasienter skal overvåkes på det kvalifiserte behandlingsstedet for tegn og symptomer på nevrologiske toksisiteter de første 10 dagene etter infusjon med Abecma. Etter de første 10 dagene etter infusjon, skal pasienten overvåkes etter legens vurdering. Pasienter skal rådes til å oppholde seg i nærheten (innenfor 2 timers reisevei) av det kvalifiserte behandlingsstedet i minst 4 uker etter infusjon, og å søke øyeblikkelig legehjelp ved tegn eller symptomer på nevrologiske toksisiteter.

Ved mistanke om nevrologisk toksisitet, håndteres dette i henhold til anbefalingene i tabell 2. Andre årsaker til nevrologiske symptomer bør utelukkes. Intensiv støttebehandling bør gis ved alvorlige eller livstruende nevrologiske toksisiteter.

Dersom CRS mistenkes samtidig som den nevrologiske toksisitetsreaksjonen, bør dette håndteres i henhold til anbefalingene i tabell 1 og den mest aggressive intervensjonen av de to reaksjonene som er spesifisert i tabell 1 og 2 bør brukes.

Tabell 2. Gradering av nevrologisk toksisitet og behandlingsveiledning

Nevrologisk toksisitetsgrad^a	Kortikosteroider og antiepileptika
<p>Grad 1 Mild eller asymptomatisk.</p>	<p>Start med ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse. Dersom det er 72 timer eller mer siden infusjonen, observer pasienten. Dersom det er 72 timer eller mindre siden infusjonen, og symptomene ikke kontrolleres av støttende behandling alene, vurder deksametason 10 mg intravenøst hver 12.-24. time i 2 til 3 dager.</p>
<p>Grad 2 Moderat.</p>	<p>Start med ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse. Start med deksametason 10 mg intravenøst hver 12. time i 2 til 3 dager eller lenger ved vedvarende symptomer. Vurder nedtrapping ved en total steroideksponering på mer enn 3 dager. Steroider anbefales ikke for isolert grad 2 hodepine. Dersom det ikke er bedring etter 24 timer, eller forverring av nevrologisk toksisitet, økes dosen og/eller frekvensen av deksametason til maksimalt 20 mg intravenøst hver 6. time.</p>
<p>Grad 3 Alvorlig eller medisinsk signifikant, men ikke umiddelbart livstruende; krever sykehusinnleggelse eller forlengelse; invalidiserende.</p>	<p>Start med ikke-sederende antiepileptika (f.eks. levetiracetam) som anfallsprofylakse. Start med deksametason 10-20 mg intravenøst hver 8. til 12. time. Steroider anbefales ikke for isolert grad 3 hodepine. Dersom det ikke er bedring etter 24 timer, eller forverring av nevrologisk toksisitet, fortsett med metylprednisolon (2 mg/kg støtdose, etterfulgt av 2 mg/kg fordelt på 4 ganger per dag; nedtrapping innen 7 dager). Dersom det er mistanke om cerebralt ødem, vurder hyperventilering og hyperosmolar behandling. Gi høydose metylprednisolon (1 til 2 g, gjenta hver 24. time ved behov; nedtrapping som klinisk indikert) og cyklofosamid 1,5 g/m².</p>
<p>Grad 4 Livstruende.</p>	<p>Start med ikke-sederende, antiepileptika (f.eks. levetiracetam) for anfallsprofylakse. Start med deksametason 20 mg intravenøst hver 6. time. Dersom det ikke er bedring etter 24 timer eller forverring av nevrologisk toksisitet, eskaler til høydose metylprednisolon (1 til 2 g, gjentas hver 24. time ved behov; nedtrapping som klinisk indikert). Vurder cyklofosamid 1,5 g/m². Dersom det er mistanke om cerebralt ødem, vurder hyperventilering og hyperosmolar behandling. Gi høydose metylprednisolon (1-2 g, gjenta hver 24. time ved behov; nedtrapping som klinisk indisert) og cyklofosamid 1,5 g/m².</p>

^a NCI CTCAE v.4 kriterier for gradering av nevrologiske toksisiteter.

Langvarige cytopenier

Pasienter kan ha langvarige cytopenier i flere uker etter lymfodepleterende kjemoterapi og infusjon med Abecma (se pkt. 4.8). Blodbildet bør overvåkes før og etter Abecma-infusjon. Cytopenier bør behandles med myeloid vekstfaktor og blodtransfusjon i henhold til institusjonens retningslinjer.

Infeksjoner og febril nøytropeni

Abecma bør ikke administreres til pasienter med aktive infeksjoner eller inflammatoriske tilstander. Alvorlige infeksjoner, inkludert livstruende eller fatale infeksjoner, har forekommet hos pasienter etter å ha fått Abecma (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon før og etter infusjon med Abecma og behandles hensiktsmessig. Profylaktiske, preemptive og/eller terapeutiske antimikrobielle midler bør administreres i henhold til institusjonens retningslinjer.

Febril nøytropeni ble observert hos pasienter etter infusjon med Abecma (se pkt. 4.8) og kan forekomme samtidig med CRS. Ved eventuell febril nøytropeni, bør infeksjon vurderes og behandles med bredspektrert antibiotika, væske og annen støttende behandling som medisinsk indisert.

Viral reaktivering

Cytomegalovirus (CMV)-infeksjon som resulterte i pneumoni og død har forekommet etter administrering av Abecma (se pkt. 4.8). Pasienter bør overvåkes og behandles for CMV-infeksjon i henhold til kliniske retningslinjer.

HBV-reaktivering, som i noen tilfeller resulterer i fulminant hepatitt, leversvikt og død, kan forekomme hos pasienter behandlet med legemidler rettet mot plasmaceller (se pkt. 4.8).

Screening for CMV, HBV, aktiv hiv og aktiv HCV må utføres før høsting av celler for produksjon (se pkt. 4.2).

Hypogammaglobulinemi

Plasmacelleaplasi og hypogammaglobulinemi kan forekomme hos pasienter som får behandling med Abecma (se pkt. 4.8). Immunoglobulinnivåene bør overvåkes etter behandling med Abecma og håndteres i henhold til institusjonens retningslinjer, inkludert forholdsregler mot infeksjon, antibiotika- eller antiviralprofylakse og immunoglobulinerstatning.

Sekundære maligniteter

Pasienter som behandles med Abecma kan utvikle sekundære maligniteter. Pasienter skal overvåkes resten av livet for sekundære maligniteter. I tilfelle det oppstår en sekundær malignitet med T-celleopprinnelse, skal produsenten kontaktes for å få instruksjoner om innhenting av pasientprøver til testing.

Overfølsomhetsreaksjoner

Allergiske reaksjoner kan forekomme ved infusjon med Abecma. Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, kan skyldes innholdet av dimetylsulfoksid (DMSO), et hjelpestoff i Abecma. Pasienter som ikke tidligere har vært eksponerte for DMSO bør overvåkes nøye. Monitorering av vitale tegn (blodtrykk, hjerterytme og oksygenmetning) og tilstedeværelsen av ethvert symptom skal utføres før infusjon, ca. hvert tiende minutt under infusjonen og hver time i 3 timer etter infusjonen.

Interferens med serologisk testing

Hiv og lentivirus brukt til å lage Abecma har begrensede, korte sekvenser med identisk genetisk materiale (RNA). Derfor kan noen kommersielle nukleinsyretester for hiv gi falske positive resultater hos pasienter som har fått Abecma.

Donasjon av blod, organer, vev og celler

Pasienter behandlet med Abecma skal ikke donere blod, organer, vev eller celler til transplantasjon.

Langsiktig oppfølging

Det forventes at pasientene blir oppført i et register, og blir fulgt opp via registeret for å få en bedre forståelse av langsiktig sikkerhet og effekt av Abecma.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 33 mmol (752 mg) natrium per dose. Dette tilsvarer 37,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder opptil 7 mmol (274 mg) kalium per dose. Dette må tas med i betraktning for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som går på en kontrollert kaliumdiett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Samtidig administrasjon av legemidler som hemmer T-cellefunksjon har ikke blitt formelt undersøkt. Samtidig administrasjon av legemidler som stimulerer T-cellefunksjon har ikke blitt undersøkt, og effekten er derfor ikke kjent.

Bruk av tocilizumab og kortikosteroider

Noen pasienter trengte tocilizumab og/eller kortikosteroid for behandling av CRS (se pkt. 4.8). Bruk av tocilizumab og/eller steroider for behandling av CRS var vanligere blant pasienter med høyere cellulære ekspansjon.

Pasienter med CRS, behandlet med tocilizumab, hadde høyere Abecma-cellulære ekspansjonsnivåer, målt ved henholdsvis 1,4 ganger og 1,6 ganger høyere median C_{max} (N = 66) og $AUC_{0-28 \text{ dager}}$ (N = 65), sammenlignet med pasienter som ikke fikk tocilizumab (N = 61 for C_{maks} og N = 60 for $AUC_{0-28 \text{ dager}}$). På samme måte hadde pasienter med CRS, behandlet med kortikosteroider, høyere Abecma-cellulære ekspansjonsnivåer, målt ved henholdsvis 1,7 ganger og 2,2 ganger høyere median C_{maks} (N = 18) and $AUC_{0-28 \text{ dager}}$ (N = 18), sammenlignet med pasienter som ikke fikk kortikosteroider (N = 109 for C_{maks} og N = 107 for $AUC_{0-28 \text{ dager}}$).

Levende vaksiner

Sikkerheten ved immunisering med levende virusvaksiner under eller etter behandling med Abecma har ikke blitt undersøkt. Vaksinerings med levende virusvaksiner anbefales ikke i minst 6 uker før oppstart med lymfodepleterende kjemoterapi, under behandling med Abecma og frem til immunsystemet er gjenopprettet etter behandling med Abecma.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder/prevensjon hos menn og kvinner

Hos kvinner i fertil alder bør graviditetsstatus sjekkes med en graviditetstest før oppstart av behandling med Abecma.

Se preparatomtalene til fludarabin og cyklofosfamid for informasjon om behov for sikker prevensjon hos pasienter som får lymfodepleterende kjemoterapi.

Det finnes ikke tilstrekkelig eksponeringsdata til å gi en anbefaling om hvor lenge prevensjon må benyttes etter behandling med Abecma.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av idekabtagenvikleucel hos gravide kvinner. Ingen reproduksjons- og utviklingstoksisitetsstudier hos dyr er blitt utført med idekabtagenvikleucel for å vurdere om det kan forårsake fosterskader ved bruk hos en gravid kvinne (se pkt. 5.3).

Det er ikke kjent om idekabtagenvikleucel potensielt kan overføres til fosteret. Basert på virkningsmekanismen kan de transduerte cellene, dersom de passerer placenten, forårsake fostertoksitet inkludert plasmacelleaplasi eller hypogammaglobulinemi. Abecma er derfor ikke anbefalt hos kvinner som er gravide eller hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Gravide kvinner bør informeres om den potensielle risikoen for fosteret. Graviditet etter behandling med Abecma bør diskuteres med behandlende lege.

Måling av immunoglobulinnivåer hos nyfødte barn av mødre behandlet med Abecma bør vurderes.

Amming

Det er ukjent om idekabtagenvikleucel-celler blir skilt ut i morsmelk hos mennesker eller overføres til spedbarn som ammes. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Kvinner som ammer bør informeres om den mulige risikoen for barn som ammes.

Fertilitet

Det finnes ingen data om effekten av idekabtagenvikleucel på fertilitet. Effekten av idekabtagenvikleucel på fertilitet hos hanner og hunner har ikke blitt undersøkt i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Abecma kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

På grunn av potensialet for nevrologiske bivirkninger, inkludert endret mental status eller krampeanfallet, skal pasienter som får Abecma ikke kjøre bil eller bruke tunge eller potensielt farlige maskiner i minst 8 uker etter infusjon med Abecma eller inntil de nevrologiske bivirkninger har gått over.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Sikkerhetsdataene beskrevet i dette avsnittet gjenspeiler eksponeringen for Abecma i studiene KarMMA og CRB-401 der 184 pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose fikk Abecma. Median oppfølgingstid var 15,5 måneder. De vanligste bivirkningene inkluderte nøytropeni (91,3 %), CRS (81,0 %), anemi (70,7 %), trombocytopeni (66,8 %), infeksjoner – uspesifisert patogen (53,8 %), leukopeni (48,4 %), fatigue (39,1 %), diaré (36,4 %), hypokalemi (34,2 %), hypofosfatemi (32,6 %), kvalme (32,6 %), lymfopeni (31,5 %), feber (28,8 %), hoste (27,2 %), hypokalsemi (26,6 %), infeksjoner – virale (26,1 %), hodepine (23,9 %), hypomagnesemi (22,3 %), øvre luftveisinfeksjon (21,7 %), artralgi (20,7 %), perifert ødem (20,1 %), redusert appetitt (19,6 %), hypogammaglobulinemi (19,6 %) og febril nøytropeni (16,3 %); andre vanlige bivirkninger som forekom med lavere frekvens og som ble betraktet som klinisk viktige, inkluderte pneumoni (10,3 %), tremor (8,2 %), somnolens (5,4 %), afasi (4,3 %), encefalopati (4,3 %) og synkope (4,3 %).

Alvorlige bivirkninger forekom hos 70,1 % av pasientene. De vanligste alvorlige bivirkningene inkluderte CRS (17,4 %), pneumoni (7,1 %), febril nøytropeni (6,0 %) og feber (6,0 %); andre alvorlige bivirkninger som forekom med lavere frekvens og som ble betraktet som klinisk viktige

inkluderte nøytropeni (4,3 %), sepsis (3,8 %), trombocytopeni (3,8 %), forvirringstilstand (2,2 %), dyspné (2,2 %), hypoksi (1,6 %), endringer i mental tilstand (1,6 %) og encefalopati (1,6 %).

De vanligste grad 3 eller 4 bivirkningene var nøytropeni (88,6 %), anemi (58,2 %), trombocytopeni (53,5 %), leukopeni (45,1 %), lymfopeni (30,4 %), infeksjoner – uspesifisert patogen (17,9 %), hypofosfatemi (17,4 %), febril nøytropeni (14,7 %), hypokalsemi (7,1 %), infeksjoner – virale (7,1 %), pneumoni (6,0 %), CRS (5,4 %), hypertensjon (5,4 %) og hyponatremi (5,4 %).

Grad 3 eller 4 bivirkninger ble oftere observert i løpet av de første 8 ukene etter infusjon (97,8 %) sammenlignet med etter 8 uker etter infusjon (60,8 %). De hyppigst rapporterte grad 3 eller 4 bivirkningene rapportert i løpet av de første 8 ukene etter infusjon var nøytropeni (87,0 %), anemi (56,0 %), trombocytopeni (48,4 %), leukopeni (44,0 %) lymfopeni (27,7 %) og hypofosfatemi (16,3 %).

Bivirkningstabell

Tabell 3 oppsummerer bivirkningene som ble observert hos 128 og 56 pasienter som ble behandlet med Abecma over måldosenivåer på 150 til 450 x 10⁶ CAR-positive T-celler (se tabell 4 i pkt. 5.1 for tilsvarende doseområde for CAR-positive levedyktige T-celler) i henholdsvis KarMMa- og CRB-401-studiene. Bivirkningene er presentert etter organklassesystem og frekvens. Frekvenser er definert som: svært vanlige (≥ 1/10), vanlige (≥ 1/100 til < 1/10), mindre vanlige (≥ 1/1000 til < 1/100), sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1000), svært sjeldne (< 1/10 000) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3. Bivirkninger observert hos pasienter behandlet med Abecma

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens, alle grader
Infeksiøse og parasittære sykdommer ^a	Infeksjoner – bakterielle Infeksjoner – virale Infeksjoner – uspesifisert patogen Infeksjoner – sopp	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Nøytropeni Leukopeni Trombocytopeni Febril nøytropeni Lymfopeni Anemi Disseminert intravaskulær koagulasjon	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Cytokinfrigjøringsyndrom Hypogammaglobulinemi Hemofagocytisk lymfocytose*	Svært vanlige Svært vanlige Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hypofosfatemi Hypokalemi Hyponatremi Hypokalsemi Hypoalbuminemi Redusert appetitt Hypomagnesemi	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige
Psykiatriske lidelser	Delirium ^b Insomni	Vanlige Vanlige

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens, alle grader
Nevrologiske sykdommer	Encefalopati ^c Hodepine* Svimmelhet ^d Krampeanfoll Hemiparese Afasi ^e Ataksi ^f Motorisk dysfunksjon ^g Tremor	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige
Hjertesykdommer	Takykardi* Atrieflimmer*	Svært vanlige Vanlige
Karsykdommer	Hypertensjon Hypotensjon* ^h	Svært vanlige Svært vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dyspné Hoste Lungeødem Hypoksi*	Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Oppkast Diaré Kvalme Forstoppelse Gastrointestinal blødning ⁱ	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi Myalgi	Svært vanlige Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber* Fatigue* ^j Asteni Ødem ^k Frysninger*	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige
Undersøkelser	Økt ALAT Økt ASAT Økt ALP i blod Økt CRP*	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige

* Hendelse som har blitt rapportert som en manifestasjon av CRS.

^a Organklasse infeksjøs og parasittære sykdommer - bivirkninger er gruppert etter type patogen.

^b Delirium inkluderer delirium, desorientering, hallusinasjon.

^c Encefalopati inkluderer amnesi, bradyfreni, kognitiv forstyrrelse, forvirringstilstand, oppmerksomhetsforstyrrelse, dyskalkuli, dysgrafi, encefalopati, letargi, hukommelsessvikt, endringer i mentaltilstand, metabolsk encefalopati, somnolens, toksisk encefalopati.

^d Svimmelhet inkluderer svimmelhet, presynkope, synkope, vertigo.

^e Afasi inkluderer afasi, dysartri.

^f Ataksi inkluderer ataksi, unormal gange.

^g Motorisk dysfunksjon inkluderer motorisk dysfunksjon, muskeltremor, muskelsvakhet.

^h Hypotensjon inkluderer hypotensjon, ortostatisk hypotensjon.

ⁱ Gastrointestinal blødning inkluderer gastrointestinal blødning, hemoroideblødning, melena, munnblødning.

^j Fatigue inkluderer fatigue, malaise.

^k Ødem inkluderer ødem, ansiktsødem, generalisert ødem, perifert ødem, perifer hevelse.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cytokinfrigjøringsyndrom

I de samlede studiene (KarMMa og CRB-401), forekom CRS hos 81,0 % av pasientene som fikk Abecma. Grad 3 eller høyere CRS (Lee et al, 2014) forekom hos 5,4 % av pasientene, med fatal (grad 5) CRS rapportert hos 0,5 % av pasientene. Median tid til utbrudd, uansett grad, var 1 dag (område: 1 til 17) og median varighet av CRS var 5 dager (område: 1 til 63).

De vanligste manifestasjonene av CRS inkluderte feber (78,3 %), hypotensjon (32,1 %), takykardi (25,5 %), frysninger (23,4 %), hypoksi (16,3 %), økt CRP (16,3 %), hodepine (14,7 %) og fatigue (10,9 %). Grad 3 eller høyere hendelser som ble observert i forbindelse med CRS inkluderte atrieflimmer, kapillærlekkasjesyndrom, hypotensjon, hypoksi og HLH/MAS.

Av de 184 pasientene fikk 45,1 % av pasientene tocilizumab; 32,6 % fikk én enkeltdose mens 12,5 % fikk mer enn en dose tocilizumab for behandling av CRS. Samlet sett, på tvers av måldosenivåene, fikk 15,8 % av pasientene minst en dose kortikosteroider for behandling av CRS. Av de 92 pasientene, ved måldosen 450 x 10⁶ CAR-positive T-celler, fikk 54,3 % av pasientene tocilizumab og 22,8 % fikk minst en dose kortikosteroider for behandling av CRS. Se pkt. 4.4 for overvåkings- og behandlingsveiledning.

Neurologiske bivirkninger

I de samlede studiene, med 184 pasienter, uavhengig av utprøverens vurdering av nevrotoksisitet, var de hyppigste neurologiske eller psykiatriske bivirkningene hodepine (28,8 %), svimmelhet (15,2 %), forvirringstilstand (13,0 %), insomni (9,8 %), angst (8,2 %), tremor (8,2 %) og somnolens (6,5 %). Andre neurologiske bivirkninger som oppstod med en lavere frekvens og vurdert som klinisk viktige, inkluderte afasi (4,3 %) og encefalopati (4,3 %).

Nevrotoksisitet identifisert av utprøverne, den primære metoden for å vurdere CAR T-celleassosiert nevrotoksisitet kun i KarMMa-studien, forekom hos 18,0 % av de 128 pasientene som fikk Abecma, inkludert grad 3 hos 3,1 % av pasientene (uten grad 4- eller 5-hendelser). Mediantiden til utbrudd av den første hendelsen var 2 dager (område: 1 til 10). Median varighet var 3 dager (område: 1 til 26). Samlet fikk 7,8 % av pasientene minst en dose kortikosteroider for behandling av CAR T-celleassosiert nevrotoksisitet, mens på måldosen 450 x 10⁶ CAR-positive T-celler fikk 14,8 % av pasientene minst en dose kortikosteroider. De vanligste manifestasjonene av nevrotoksisitet, identifisert av utprøver, inkluderte forvirringstilstand (9,4 %), encefalopati (5,5 %), afasi (4,7 %), hallusinasjon (3,1 %) og endringer i mentaltilstand (3,1 %). Se pkt. 4.4 for overvåkings- og behandlingsveiledning.

Febril nøytropeni og infeksjoner

I de samlede studiene forekom infeksjoner hos 71,2 % av pasientene. Grad 3- eller 4-infeksjoner forekom hos 23,4 % av pasientene. Grad 3- eller 4-infeksjoner med et uspesifisert patogen, forekom hos 17,9 %, virusinfeksjoner hos 7,1 %, bakterieinfeksjoner hos 3,8 % og soppinfeksjoner hos 0,5 % av pasientene. Fatale infeksjoner med uspesifisert patogen ble rapportert hos 1,6 % av pasientene og 0,5 % av pasientene hadde fatal sopp- eller virusinfeksjon. Se pkt. 4.4 for overvåkings- og behandlingsveiledning.

Febril nøytropeni (grad 3 eller 4) ble observert hos 14,7 % av pasientene etter Abecma-infusjon. Febril nøytropeni kan forekomme samtidig med CRS. Se pkt. 4.4 for overvåkings- og behandlingsveiledning.

Langvarig cytopeni

Pasienter kan ha langvarige cytopenier etter lymfodepleterende kjemoterapi og infusjon med Abecma. I de samlede studiene var 34,8 % av de 178 pasientene som hadde fått grad 3 eller 4 nøytropeni og 72,7 % av de 110 pasientene som hadde fått grad 3 eller 4 trombocytopeni i løpet av den første måneden etter Abecma-infusjon, uavklarte ved siste vurdering i den første måneden. Blant de 62 pasientene med nøytropeni som var uavklarte i første måned, ble 82,3 % restituert fra grad 3 eller 4 nøytropeni med en median tid til bedring på 1,9 måneder etter infusjon med Abecma. Av de 80 pasientene med trombocytopeni som var uavklarte i første måned, ble 71,3 % restituert fra grad 3 eller 4 trombocytopeni med median tid til bedring på 2,2 måneder. Se pkt. 4.4 for overvåkings- og behandlingsveiledning.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi ble rapportert hos 19,6 % av pasientene behandlet med Abecma i de samlede studiene med en median tid til start på 100 dager (område: 15-326). Se pkt. 4.4 for overvåkings- og behandlingsveiledning.

Immunogenisitet

Abecma kan potensielt indusere antiCAR-antistoffer. I kliniske studier ble humoral immunogenisitet av Abecma målt ved bestemmelse av anti-CAR-antistoff i serum før og etter administrering. I de samlede studiene, testet 4,3 % av pasientene positivt for pre-infusjon anti-CAR antistoffer og post-infusjon ble anti-CAR-antistoffer påvist hos 50,5 % av pasientene. Det finnes ingen bevis for at preeksisterende eller post-infusjon anti-CAR antistoffer påvirker den cellulære ekspansjonen, sikkerheten eller effekten av Abecma.

Melding om mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er begrensede data om overdosering med Abecma.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: ennå ikke tildelt, ATC-kode: [ennå ikke tildelt](#)

Virkningsmekanisme

Abecma er en kimær antigenreseptor (CAR)-positiv T-cellebehandling målrettet mot B-cellemodningsantigen (BCMA), som uttrykkes på overflaten av normale og maligne plasmaceller. CAR-konstruksjonen inkluderer et anti-BCMA scFv-målrettet domene for antigenspesifisitet, et transmembrandomene, et CD3-zeta T-celleaktiveringsdomene og et 4-1BB kostimulerende domene. Antigenespesifikk aktivering av Abecma resulterer i CAR-positiv T-celleproliferasjon, cytokinsekresjon og påfølgende cytolytisk ødeleggelse av BCMA-uttrykkende celler.

Klinisk effekt og sikkerhet

KarMMA var en åpen, enkeltarmet, multisenterstudie som evaluerte effekten og sikkerheten til Abecma hos voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som hadde fått minst 3 tidligere antimyelombehandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff og som var refraktære etter det siste behandlingsregimet. Pasienter med myelom med CNS-involvering, som hadde gjennomgått andre behandlinger målrettet mot BMCA, alloge stamcelletransplantasjon eller tidligere genterapibasert- eller annen genetisk modifisert T-cellebehandling, ble ekskludert. Pasienter med tidligere CNS-lidelser (som krampeanfallet), utilstrekkelig lever-, nyre-, benmargs-, hjerte- eller lungefunksjon eller pågående immunsuppressiv behandling, ble ekskludert.

Studien besto av forberedende behandling (screening, leukaferease og midlertidig behandling (bridging) [om nødvendig]); behandling (lymfodepleterende kjemoterapi og infusjon med Abecma); og etterbehandling (pågående) i minst 24 måneder etter infusjon med Abecma eller til dokumentert sykdomsprogresjon, avhengig av hvilken som var lengst. Perioden med lymfodepleterende kjemoterapi var en 3-dagers syklus med cyklofosfamid (300 mg/m² intravenøs infusjon daglig i 3 dager) og fludarabin (30 mg/m² intravenøs infusjon daglig i 3 dager) som startet 5 dager før planlagt dato for infusjon med Abecma. Pasientene ble innlagt på sykehus i 14 dager etter infusjon med Abecma for å overvåke og håndtere potensiell CRS og nevrotoksisitet.

Av de 140 pasientene som ble inkludert (dvs. gjennomgikk leukaferese), fikk 128 pasienter infusjon med Abecma. Av de 140 pasientene var det kun én som ikke fikk produktet på grunn av produksjonsfeil. Elleve andre pasienter ble ikke behandlet med Abecma på grunn av legeavgjørelse (n = 3), pasienttilbaketrekking (n = 4), bivirkninger (n = 1), progressiv sykdom (n = 1) eller død (n = 2) før behandling med Abecma.

Anti-kreftbehandling for sykdomskontroll (bridging) var tillatt mellom aferese og lymfodeplesjon, med den siste dosen gitt minst 14 dager før oppstart med lymfodepleterende kjemoterapi. Av de 128 pasientene som ble behandlet med Abecma, fikk de fleste pasientene (87,5 %) kreftbehandling for sykdomskontroll etter utprøver's vurdering.

De målrettede dosene i den kliniske studien var 150, 300 eller 450 x 10⁶ CAR-positive T-celler per infusjon. Det tillatte doseområdet var 150 til 540 x 10⁶ CAR-positive T-celler. Tabell 4 viser måldosenivåene som ble brukt i den kliniske studien basert på totalt antall CAR-positive T-celler, og det tilsvarende området for dosen som ble administrert, definert som CAR-positive levedyktige T-celler.

Tabell 4. Total dose CAR-positive T-celler med tilsvarende doseområde for CAR-positive levedyktige T-celler (x10⁶)

Måldose basert på totalt antall CAR-positive T celler, inkludert både levedyktige og ikke-levedyktige celler (x10 ⁶)	CAR-positive levedyktige T-celler (x10 ⁶) (min, maks)
150	133 til 181
300	254 til 299
450	307 til 485

Tabell 5 oppsummerer baseline pasient- og sykdomskarakteristikker for den inkluderte og behandlede studiepopulasjonen.

Tabell 5. Baseline demografiske/sykdomskarakteristikker for studiepopulasjonen

Karakteristikker	Totalt inkluderte (N = 140)	Totalt behandlet (N = 128)
Alder (år)		
Median (min, maks)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
≥ 65 år, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 år, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Kjønn, mann, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Rase, n (%)		
Asiatisk	3 (2,1)	3 (2,3)
Svart	8 (5,7)	6 (4,7)
Hvit	113 (80,7)	103 (80,5)
ECOG ytelsesstatus, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Pasienter med ekstramedullært plasmacytom, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Tid siden første diagnose (år), median (min, maks)	6 (1,0, 17,9)	6 (1,0, 17,9)

Tidligere stamcelletransplantasjon, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Baseline høyrisiko cytogenetikk^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Revidert ISS-stadium ved baseline (avledet)^d, n (%)		
Stadium I	14 (10,0)	14 (10,9)
Stadium II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stadium III	26 (18,6)	21 (16,4)
Ikke kjent	3 (2,1)	3 (2,3)
Antall tidligere behandlinger mot myelom^e, median (min, maks)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Trippel refraktær^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Kreatininclearance (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 til < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 til < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 til < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

maks = maksimum; min = minimum

^a Disse pasientene hadde ECOG-score < 2 ved screening for egnethet, men ble senere endret til ECOG-score ≥ 2 ved baseline før start av LD-kjemoterapi.

^b Baseline cytogenetisk abnormalitet var basert på cytogenetikk ved baseline fra sentralt laboratorium, dersom tilgjengelig. Dersom sentralt laboratorium ikke var tilgjengelig eller var ukjent, ble cytogenetikk før screening brukt.

^c Høyrisiko definert som sletting i kromosom 17p (del[17p]), translokasjon som involverer kromosomene 4 og 14 (t[4;14]) eller translokasjon som involverer kromosomene 14 og 16 (t[14;16]).

^d Revidert ISS ble avledet ved bruk av ISS-stadium ved baseline, cytogen abnormalitet og serumlaktatdehydrogenase.

^e Induksjon med eller uten hematopoetisk stamcelletransplantasjon og med eller uten vedlikeholdsbehandling ble ansett som en enkelt behandling.

^f Trippel refraktær er definert som refraktær mot et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38-antistoff.

Mediantiden fra leukaferese til produkttilgjengelighet var 32 dager (område: 24 til 55 dager) og mediantiden fra leukaferese til infusjon var 40 dager (område: 33 til 79 dager). Median dose mottatt på tvers av alle målrettede doser i den kliniske studien, var $315,3 \times 10^6$ CAR-positive T-celler (område 150,5 til 518,4).

Effekten ble vurdert på grunnlag av total responsrate (ORR), komplett responsrate (CR) og varighet av respons (DOR), fastsatt av en uavhengig evalueringskomité. Andre effektendepunkter inkluderte minimal restsykdom (MRD) ved bruk av neste generasjons sekvensering (NGS).

Effektresultater på tvers av målrettede doser i den kliniske studien (150 til 450×10^6 CAR-positive T-celler) vises i tabell 6. Median oppfølging var 19,9 måneder for alle Abecma-behandlede pasienter.

Tabell 6. Sammenndrag av effektresultater, basert på KarMMA-studien

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

CAR = kimær antigenreseptor; KI = konfidensintervall; CR = komplett respons; MRD = minimal restsykdom; NE = ikke estimerbar; PR = delvis respons; sCR = streng komplett respons; VGPR = veldig god delvis respons.

^a Alle pasienter som gjennomgikk leukaferese.

^b 150 x 10⁶ CAR-positive T-celledose er ikke en del av det godkjente doseområdet.

^c For «Total (behandlet populasjon)» og «Inkludert populasjon»): Wald KI, for individuelle måldosenivåer: Clopper-Pearson eksakt KI.

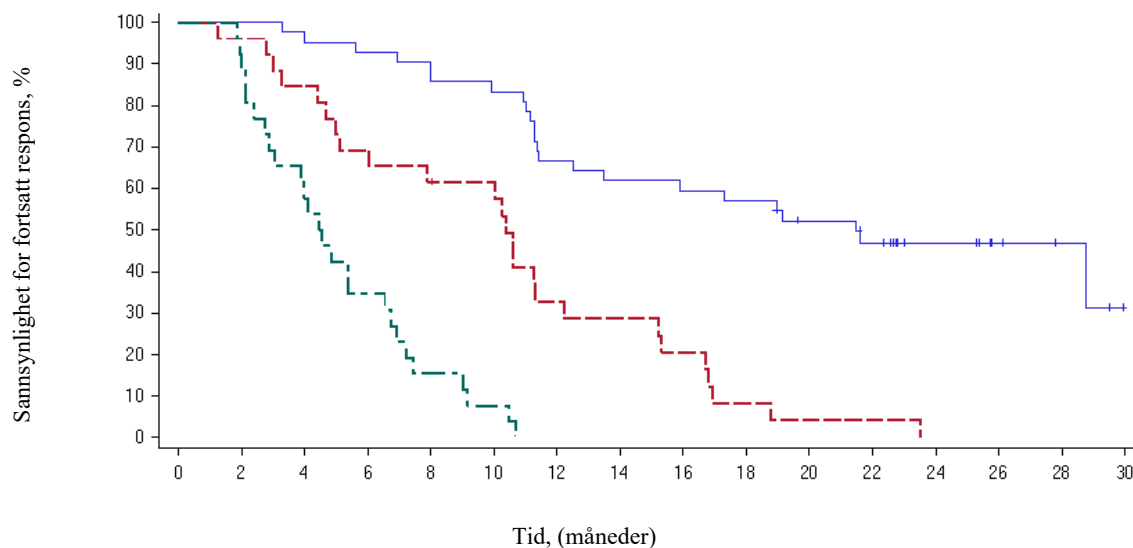
^d Basert på en terskel på 10⁻⁵ ved bruk av en nestegenerasjons sekvenseringsanalyse. 95 % KI for prosentandel av MRD-negativitet bruker Clopper-Pearson eksakt KI for individuelt måldosenivå i tillegg til den behandlede populasjonen.

^e Median og 95 % KI er basert på Kaplan-Meier-metoden.

Merk: Måldosen er 450 x 10⁶ CAR-positive T-celler innenfor et område på 150 til 540 x 10⁶ CAR-positive T-celler. Dosen på 150 x 10⁶ CAR-positive T-celler er ikke en del av det godkjente doseområdet.

Kaplan-Meier-kurven for varighet av respons ved beste totale respons vises i figur 1.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurven for varighet av respons basert på den uavhengige evalueringskomitéens vurdering i henhold til IMWG-kriterier – ved beste totale respons (Abecma-behandlet populasjon)



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

— CR eller bedre. Deltakere: 42, Hendelser:23, Median: 21,45 (95 % KI: 12,52, NE)

- - - VGPR: Deltakere: 26, Hendelser: 20, Median: 10,38 (95 % KI: 5,09, 12,22)

- - - PR: Deltakere: 26, Hendelser: 26, Median: 4,50 (95 % KI: 2,86, 6,54)

KI = konfidensintervall; IMWG = International Myeloma Working Group; NE = ikke estimert. To pasienter med dose på 150×10^6 CAR-positive T celler, som ikke er en av del av det godkjente doseområdet, er inkludert i figur 1.

Spesielle populasjoner

Eldre

I den kliniske studien med Abecma, var 48 (34,3 %) pasienter i KarMMa-studien 65 år eller eldre og 5 (3,6 %) var 75 år eller eldre (se tabell 5). Ingen klinisk viktige forskjeller i sikkerhet eller effektivitet av Abecma ble observert mellom disse pasientene og pasienter yngre enn 65 år.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Abecma i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandlingen av moden B-celle neoplasier (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter infusjon med Abecma, formerer de CAR-positive T-cellene seg og gjennomgår rask multilagaritmsk ekspansjon, etterfulgt av en biekspensiell nedgang. Mediantiden for maksimal ekspansjon i perifert blod (T_{maks}) inntraff 11 dager etter infusjon.

Abecma kan bli værende i perifert blod i opptil 1 år etter infusjon

Abecma-transgennivå var positivt assosiert med objektiv tumorrespons (delvis respons eller bedre). Median nivå for C_{maks} hos respondere (N = 93) var omtrent 4,5 gang høyere sammenlignet med tilsvarende nivå hos ikke-respondere (N = 34). Median $AUC_{0-28 \text{ dager}}$ hos responderende pasienter (N = 93) var omtrent 5,5 ganger høyere enn hos ikke-respondere (N = 32).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Studier med Abecma ved nedsatt lever- og nyrefunksjon ble ikke utført.

Effekter av alder, vekt, kjønn eller rase

Alder (område: 33 til 78 år) hadde ingen påvirkning på ekspansjonsparametrene til Abecma. Farmakokinetikken til Abecma hos pasienter under 18 år er ikke undersøkt.

Pasienter med lavere kroppsvekt hadde høyere celleekspansjon. På grunn av stor variasjon i farmakokinetisk celleekspansjon, anses den totale effekten av vekt på farmakokinetikken til Abecma å ikke være klinisk relevant.

Kjønn hadde ingen påvirkning på ekspansjonsparametrene til Abecma.

Rase og etnisitet hadde ingen signifikant påvirkning på ekspansjonsparametrene til Abecma.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Abecma består av genetisk modifiserte humane T-celler, det finnes derfor ingen representative *in vitro*-undersøkelser, *ex vivo*-modeller, eller *in vivo*-modeller som nøyaktig kan forklare de toksikologiske egenskapene til det humane legemidlet. Derfor ble tradisjonelle toksikologistudier som brukes ved legemiddelutvikling ikke gjennomført.

Ingen studier på gentoksisitet og karsinogenitet har blitt utført.

In vitro-ekspansjonsstudier fra friske donorer og pasienter viste ingen tegn på transformasjon og/eller immortalisering og ingen selektiv integrasjon nær kritiske gener i Abecma T-celler.

Gitt produktets art, ble det ikke utført prekliniske studier på fertilitet, reproduksjon og utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

CryoStor CS10
Natriumklorid
Natriumglukonat
Natriumacetattrihydrat
Kaliumklorid
Magnesiumklorid
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

Abecma er stabil i 1 år ved oppbevaring i dampfasen av flytende nitrogen ($\leq -130 \text{ }^\circ\text{C}$).

Hver pose skal infunderes innen 1 time etter start av opptining. Etter opptining, skal volumet av produktet som er beregnet for infusjon oppbevares ved romtemperatur (20 °C - 25 °C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares og transporteres nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen (≤ -130 °C) og må forbli nedfrosset inntil pasienten er klar for behandling, for å sikre at levedyktige levende autologe celler er tilgjengelige for administrering til pasienten. Produktet skal IKKE fryses på nytt etter opptining.

For oppbevaringsbetingelser etter opptining av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Frysepose(r) av etylenvinylacetat med forseglet tilførselsslange inneholder 10-30 ml (50 ml pose), 30-70 ml (250 ml pose) eller 55-100 ml (500 ml pose) celledispersjon.

Hver frysepose er pakket enkeltvis i en metallkassett.

Én individuell behandlingsdose består av en eller flere infusjonsposer av samme størrelse og fyllingsvolum.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler før håndtering eller administrering av legemidlet

Internt på behandlingsstedet skal Abecma transporteres i lukkede, uknuselige, lekkasjesikre beholdere.

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Abecma skal ta nødvendige forholdsregler (bruke hansker og vernebriller) for å unngå potensiell overføring av smittsomme sykdommer.

Foreberedelser før administrasjon

Før infusjon av Abecma må det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med pasientopplysningene på Abecma-kassetten(e), -infusjonsposen(e) og sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC). Infusjonsposen med Abecma skal ikke fjernes fra kassetten dersom informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten. Firmaet må kontaktes umiddelbart dersom det er avvik mellom etikettene og pasientopplysningene.

Dersom mer enn én infusjonspose skal gis som behandling, tines én infusjonspose om gangen. Tidspunktet for opptining av Abecma og infusjon skal koordineres. Tidspunktet for start av infusjonen bør bekreftes på forhånd og tilpasses opptiningen, slik at Abecma er klart til infusjon når pasienten er klar.

Opptining

- Ta infusjonsposen med Abecma ut av kassetten og undersøk infusjonsposen for eventuelle skader, for eksempel sprekker eller hull, før opptining. Dersom infusjonsposen ser ut til å ha blitt skadet eller lekker, skal den ikke infunderes og skal kastes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av humant biologisk avfall.
- Plasser infusjonsposen i en annen steril pose.
- Abecma skal tines ved ca. 37 °C ved bruk av en godkjent enhet for opptining eller vannbad inntil det ikke er synlig is i infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å løse opp klumper av cellulært materiale. Dersom det fortsatt er synlige celleklumper, fortsett å blande innholdet i posen forsiktig. Små klumper av cellulært materiale skal løses opp ved forsiktig manuell blanding. Ikke vask, sentrifuger og/eller suspender Abecma i et annet medium før infusjon.

Administrasjon av Abecma

- Skyll slangen i infusjonssettet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning før infusjonen.
- Infunder Abecma innen 1 time etter start av opptining, så raskt som gravitasjonen tillater.
- Etter at alt innholdet i infusjonsposen er infundert skylles slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning med samme infusjonshastighet, for å sikre at alt legemiddel er administrert.
- Følg samme prosedyre for alle påfølgende infusjonsposer for den identifiserte pasienten.

Forholdsregler som skal tas for destruksjon av legemidlet

Ubrukt legemiddel og alt materiale som har vært i kontakt med Abecma (fast og flytende avfall) skal håndteres og destrueres som potensielt smittomt avfall i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av humant biologisk avfall.

Utilsiktet eksponering

Ved utilsiktet eksponering skal lokale retningslinjer for håndtering av humant biologisk avfall følges. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Abecma må dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1539/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. august 2021

10. OPPDATERINGSDATO

MM/ÅÅÅÅ

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset foreskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Nøkkelementer:

Tilgjengelighet av tocilizumab og kvalifisering av behandlingsstedet via det kontrollerte distribusjonsprogrammet

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sikre at sykehus og deres tilknyttede sentre som dispenserer Abecma, blir kvalifisert i samsvar med det avtalte kontrollerte distribusjonsprogrammet ved å:

- sikre umiddelbar tilgang på stedet til en dose tocilizumab per pasient før infusjon med Abecma. Behandlingssenteret må innen 8 timer ha tilgang til en ytterligere dose tocilizumab etter hver dose. I et unntakstilfelle hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), sikre at det på behandlingsstedet er tilgang til et egnet alternativ til tocilizumab for behandling av CRS.
- sikre at helsepersonell som er involvert i behandlingen av en pasient har fullført opplæringsprogrammet.

Opplæringsprogram

Før lansering av Abecma i hvert medlemsland, må innehaver av markedsføringstillatelsen komme til enighet om innholdet og formatet på opplæringsmateriellet med nasjonal kompetent myndighet.

Opplæringsprogram for helsepersonell

Alt helsepersonell som forventes å forskrive, utlevere og administrere Abecma, skal få utlevert en veiledning for helsepersonell som inneholder informasjon om:

- identifisering av cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) og alvorlige nevrologiske bivirkninger
- håndtering av CRS og alvorlige nevrologiske bivirkninger
- adekvat overvåking av CRS og alvorlige nevrologiske reaksjoner
- utlevering av all relevant informasjon til pasientene
- sikre umiddelbar tilgang på stedet til en dose tocilizumab per pasient før infusjon med Abecma. Behandlingssenteret må innen 8 timer ha tilgang til en ytterligere dose tocilizumab etter hver dose. I et unntakstilfelle hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), sikre at det på behandlingsstedet er tilgang til et egnet alternativ til tocilizumab for behandling av CRS
- kontaktopplysninger for tumorprøvetesting etter utvikling av sekundære maligniteter med T-celleopprinnelse
- den langsiktige oppfølgingsstudien av sikkerhet og effekt og viktigheten av å bidra i en slik studie
- sikre at bivirkninger rapporteres på riktig måte
- sikre at detaljerte instruksjoner om opptiningsprosedyren gis.

Opplæringsprogram for pasienter

Alle pasienter som får Abecma skal få et pasientkort som inneholder følgende nøkkelinformasjon:

- risikoen for CRS og alvorlige nevrologiske bivirkninger som er forbundet med Abecma
- nødvendigheten av å rapportere symptomene på mistenkt CRS og NT til behandlende lege umiddelbart
- nødvendigheten av å oppholde seg i nærheten av behandlingsstedet der de fikk Abecma i minst 4 uker etter infusjon med Abecma
- nødvendigheten av å ha med seg pasientkortet til enhver tid
- en påminnelse til pasienten om å vise pasientkortet til alt helsepersonell, inkludert i nødsituasjoner, og en melding til helsepersonell om at pasienten bruker Abecma
- felter til å fylle ut kontaktopplysningene til forskriver og batchnummer.

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å videre karakterisere langsiktig effekt og sikkerhet av Abecma hos voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst tre tidligere behandlinger, inkludert et immunmodulerende middel, en proteasomhemmer og et anti-CD38 antistoff, og hvor det er påvist sykdomsprogresjon under siste behandling, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre og sende inn resultater fra en prospektiv studie basert på data fra registeret, i henhold til godkjent protokoll.	Interimrapporter skal sendes inn i henhold til RMP Sluttrapport: Q1 2043

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14aav forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekten og sikkerheten til Abecma hos voksne pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose som har fått minst tre tidligere behandlinger, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn resultatene av fase 3-studien KarMMa-3 (BB2121-MM-003) som sammenligner effekten og sikkerheten til Abecma mot standard regimer hos pasienter med tilbakevendende og refraktær myelomatose.	Januar 2024

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE BEHOLDER (KASSETT)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abecma 260-500 x 10⁶ celler infusjonsvæske, dispersjon
idekabtagenvikleucel (CAR + levedyktige T-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Autologe humane T-celler som er genetisk modifiserte *ex vivo* ved bruk av en lentiviral vektor som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) som gjenkjenner BCMA.
Inneholder 260-500 x 10⁶ CAR+ levedyktige T-celler.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: CryoStor CS10, natriumklorid, natriumglukonat, natriumacetattrihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Infusjonsvæske, dispersjon

10-30 ml per pose

30-70 ml per pose

55-100 ml per pose

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Skal ikke bestråles.

Intravenøs bruk.

Bland innholdet i posen forsiktig mens det tiner.

Bruk IKKE et filter til leukodepleksjon.

STOPP: bekreft pasient-ID.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen (≤ -130 °C).
Ikke tin produktet før det skal brukes.
Skal ikke fryses på nytt.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte humane blodceller.
Ubrukt legemiddel eller avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering av humant biologisk materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1539/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

SEC:

Fornavn:

Etternavn:

Pasientens fødselsdato:

AphID/DIN:

JOIN:

Lot:

Pose-ID:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

INFUSJONSPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abecma 260-500 x 10⁶ celler infusjonsvæske, dispersjon
idekabtagenvikleucel (CAR + levedyktige T-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Autologe humane T-celler som er genetisk modifiserte *ex vivo* ved bruk av en lentiviral vektor som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) som gjenkjenner BCMA.
Inneholder 260-500 x 10⁶ CAR+ levedyktige T-celler

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder også: CryoStor CS10, natriumklorid, natriumglukonat, natriumacetattrihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

Infusjonsvæske, dispersjon
10-30 ml per pose
30-70 ml per pose
55-100 ml per pose

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Skal ikke bestråles.
Intravenøs bruk.
Bland innholdet i posen forsiktig mens det tiner.
Bruk IKKE et filter til leukodeplesjon.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen (≤ -130 °C).
Ikke tin produktet før det skal brukes.
Skal ikke fryses på nytt.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte humane blodceller.
Ubrukt legemiddel eller avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering av humant biologisk avfall.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1539/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Fornavn:
Etternavn:
Pasientens fødselsdato:
Aph ID/DIN:
JOIN:
Lot:
Pose-ID:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Ikke relevant

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

Ikke relevant

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SERTIFIKATET FOR FRIGIVELSE TIL INFUSJON (RfIC) INKLUDERT I HVER FORSENDELSE FOR ÉN PASIENT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Abecma 260-500 x 10⁶ celler infusjonsvæske, dispersjon
idekabtagenvikleucel (CAR + levedyktige T-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Autologe humane T-celler som er genetisk modifiserte *ex vivo* ved bruk av en lentiviral vektor som koder for en kimær antigenreseptor (CAR) som gjenkjenner BCMA.

3. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ENHET OG ANTALL DOSER

Pose-ID til administrasjon	Faktisk fyllvolum (ml)*	Antall CAR+ levedyktige T-celler per infusjonspose
Pose-ID:		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Pose-ID: <input type="checkbox"/> N/A		
Totalt antall poser til administrasjon	Totalt dosevolum	Dose (totalt antall CAR+ levedyktige T-celler)

*Faktisk volum er volumet av legemiddel som er fylt i hver pose og det er kanskje ikke det samme som målvolumet oppført på etiketten på legemiddelposen.

4. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

5. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

SPAR PÅ DETTE DOKUMENTET OG HA DET TILGJENGELIG NÅR DU FORBEREDER ADMINISTRASJONEN AV ABECMA.

Kun til autolog bruk.

6. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Ikke relevant

7. UTLØPSDATO OG ANNEN BATCHSPESIFIKK INFORMASJON

Produkt- og doseinformasjon

Produsert av:	
Produksjonsdato:	
Utløpsdato:	
Prosentandel levedyktige celler	

8. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte humane blodceller.
Ubrukt legemiddel eller avfall må destrueres i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering av humant biologisk avfall.

9. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Pasientinformasjon

Fornavn:		Etternavn:	
Fødselsdato:		Lot-nummer:	
JOIN:		Land:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

11. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1539/001

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Abecma 260-500 x 10⁶ celler infusjonsvæske, dispersjon idekabtagenvikleucel (CAR + levedyktige T-celler)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen vil gi deg et pasientkort. Les det nøye og følg instruksjonene som står der.
- Vis alltid frem pasientkortet dersom du er hos lege, sykepleier eller på sykehus.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Abecma er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Abecma
3. Hvordan Abecma gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Abecma
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Abecma er og hva det brukes mot

Hva Abecma er

Abecma er en type legemiddel som kalles «genmodifisert celleterapi». Virkestoffet i dette legemidlet er idekabtagenvikleucel, som lages fra dine egne hvite blodceller, kalt T-celler.

Hva Abecma brukes mot

Abecma brukes til å behandle voksne med myelomatose, som er kreft i benmargen. Det gis når tidligere behandlinger mot kreftsykdommen din ikke har virket eller når kreftsykdommen har kommet tilbake.

Hvordan Abecma virker

De hvite blodcellene hentes fra blodet ditt og blir genetisk modifisert slik at de kan finne myelomcellene i kroppen din.

Når Abecma infunderes inn i blodet ditt, vil de modifiserte hvite blodcellene drepe myelomcellene.

2. Hva du må vite før du får Abecma

Du bør ikke få Abecma

- dersom du er allergisk overfor noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Dersom du tror du kan være allergisk, spør legen om råd.
- dersom du er allergisk overfor noen av innholdsstoffene i kjemoterapien som blir gitt som lymfodepleterende behandling, som brukes til å forberede kroppen din på Abecma-behandling.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du får Abecma dersom

- du har lunge- eller hjerteproblemer.

- du har lavt blodtrykk.
- du har fått stamcelletransplantasjon i løpet av de siste 4 månedene.
- du har tegn eller symptomer på transplantat -mot-vert-sykdom. Dette skjer når transplanterte celler angriper kroppen din, slik at du får symptomer som utslett, kvalme, oppkast, diaré og blodig avføring.
- du har en infeksjon. Infeksjonen vil bli behandlet før du får Abecma.
- du merker at symptomene på at kreften blir verre. Ved myelom kan dette inkludere feber, svakhetsfølelse, skjelettsmerter, vekttap uten grunn.
- du har hatt cytomegalovirus (CMV)-infeksjon, hepatitt B- eller C- eller humant immunsviktivirus (hiv)-infeksjon.
- du har fått en vaksine i løpet av de siste 6 ukene eller du planlegger å få en i løpet av de neste månedene.

Dersom noe av det ovenfor gjelder for deg (eller du er usikker), snakk med legen før du får Abecma.

Tester og undersøkelser

Før du får Abecma, vil legen:

- sjekke lungene, hjertet og blodtrykket ditt.
- se etter tegn på infeksjon; enhver infeksjon vil behandles før du får Abecma.
- sjekke om kreften din er blitt verre.
- sjekke om du har CMV-infeksjon, hepatitt B, hepatitt C eller hiv-infeksjon.

Etter at du har fått Abecma

- Det er alvorlige bivirkninger som du må fortelle legen eller sykepleieren om med en gang, og som kan kreve at du får øyeblikkelig legehjelp. Se «Alvorlige bivirkninger» i avsnitt 4.
- Legen vil regelmessig kontrollere blodtallet ditt da antall blodceller kan reduseres.
- Hold deg i nærheten av behandlingsstedet der du fikk Abecma i minst 4 uker. Se avsnitt 3 og 4.
- Ikke gi blod, organer, vev eller celler til transplantasjon.

Barn og ungdom

Abecma skal ikke gis til barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Abecma

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, inkludert reseptfrie legemidler.

Legemidler som påvirker immunsystemet

Før du får Abecma må du snakke med lege eller sykepleier dersom du tar noen legemidler som svekker immunsystemet, slik som kortikosteroider. Dette er fordi disse legemidlene kan forstyrre effekten av Abecma.

Se avsnitt 3 for informasjon om legemidlene du vil få før du får Abecma.

Vaksinasjoner

Du må ikke få visse typer vaksiner som kalles levende vaksiner:

- i løpet av de siste 6 ukene før du får en kort kur med kjemoterapi (kalt lymfodepleterende kjemoterapi) for å forberede kroppen din på Abecma.
- under behandlingen med Abecma.
- etter behandlingen mens immunsystemet normaliseres igjen.

Snakk med lege dersom du har behov for å ta vaksiner.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette er fordi virkningen av Abecma hos gravide eller ammende kvinner ikke er kjent, og det kan skade det ufødte barnet ditt eller barnet du ammer.

- Dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid etter behandling med Abecma, snakk med lege umiddelbart.
- Du må ta en graviditetstest før behandlingen starter. Abecma skal kun gis hvis resultatet viser at du ikke er gravid.

Diskuter graviditet med legen din dersom du har fått Abecma.

Kjøring og bruk av maskiner

Du må ikke kjøre bil, bruke maskiner eller delta i aktiviteter der du trenger å være oppmerksom i minst 8 uker etter behandling eller til legen har fortalt deg at du har blitt helt frisk. Abecma kan få deg til å føle deg søvnnig eller føre til forvirring eller anfall (kramper).

Abecma inneholder natrium, kalium og dimetylsulfoksid (DMSO)

Dette legemidlet inneholder opptil 752 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver dose. Dette tilsvarer 37,6 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder opptil 274 mg kalium per dose. Dette må tas med i betraktning for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som går på en kontrollert kaliumdiett.

Dersom du ikke har vært utsatt for DMSO før må du overvåkes nøye i løpet av de første minuttene av infusjonstiden.

3. Hvordan Abecma gis

Å gi blod for å lage Abecma fra de hvite blodcellene dine

- Legen vil ta litt av blodet ditt ved hjelp av en slange (kateter) i blodåren. Noen av de hvite blodcellene skilles fra blodet, og resten av blodet returneres til kroppen din. Dette kalles «leukaferese» og kan ta 3 til 6 timer. Denne prosessen må kanskje gjentas.
- De hvite blodcellene dine fryses ned og sendes bort for å lage Abecma.

Andre legemidler som gis før behandling med Abecma

- Noen få dager før du får Abecma, vil du få en kort kur med kjemoterapi. Dette gjøres for å fjerne de eksisterende hvite blodlegemene dine.
- Rett før du får Abecma, vil du få paracetamol og et antihistamin. Dette gjøres for å redusere risikoen for infusjonsreaksjoner og feber.

Hvordan du blir gitt Abecma

- Legen vil kontrollere at Abecma ble tilberedt fra ditt eget blod ved å sjekke at pasientinformasjonen på etikettene samsvarer med opplysningene dine.
- Abecma gis ved infusjon (drypp) gjennom en slange inn i blodåren din.

Etter at du har fått Abecma

- Hold deg i nærheten av behandlingsstedet der du fikk Abecma – i minst 4 uker.
- Du kan bli fulgt opp daglig ved behandlingsstedet i minst 10 dager for å sjekke om behandlingen virker – og for å hjelpe deg dersom du får bivirkninger. Se avsnitt 2 og 4.
- Ikke gi blod, organer, vev eller celler til transplantasjon.

Dersom du uteblir fra en avtale

Kontakt legen eller behandlingsstedet så snart som mulig for å få en ny avtale.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt lege umiddelbart dersom du får noen av de følgende bivirkningene etter at du har fått Abecma. De oppstår vanligvis i løpet av de første 8 ukene etter infusjonen, men kan også oppstå senere:

- feber, frysninger, pustevansker, svimmelhet eller yrhet, kvalme, hodepine, rask puls, lavt blodtrykk eller utmattelse (fatigue) - disse kan være symptomer på cytokinfrigjøringsyndrom eller CRS, en alvorlig og potensielt dødelig tilstand.
- forvirring, problemer med hukommelsen, problemer med å snakke eller langsom tale, problemer med å forstå språk, tap av balanse eller koordinasjon, desorientering, være mindre årvåken (nedsatt bevissthet) eller sterk søvnighet, bevissthetstap, vrangforestillinger, krampeanfoll, rystelser eller svakhet med tap av bevegelse på den ene siden av kroppen.
- ethvert tegn på en infeksjon, slik som feber, frysninger eller skjelvninger, hoste, kortpustethet, rask pust og rask puls.
- veldig trøtt, svak eller kortpustet, noe som kan være tegn på lave nivåer av røde blodceller (anemi).
- får lettere blødning eller blåmerker uten grunn, inkludert neseblod eller blødning fra munnen eller tarmene, noe som kan være et tegn på lave nivåer av blodplateceller.

Si fra til legen din umiddelbart dersom du får noen av bivirkningene ovenfor, da du kan trenge akutt medisinsk behandling.

Andre mulige bivirkninger

Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer

- mangel på energi
- høyt blodtrykk
- redusert appetitt
- forstoppelse
- hovne ankler, armer, ben og ansikt
- leddsmerter
- lavt antall hvite blodceller (nøytrofiler, leukocytter og lymfocytter) som kan øke risikoen for infeksjon
- infeksjoner, inkludert lungebetennelse eller infeksjoner i luftveiene, munnen, huden, urinveiene eller blodet, som kan være forårsaket av bakterier, virus eller sopp
- resultater fra laboratorieprøver som viser lave nivåer av antistoffer, kalt immunglobuliner (hypogammaglobulinemi) som er viktige for å bekjempe infeksjoner
- resultater fra laboratorieprøver som viser redusert nivå av kalsium, natrium, magnesium, kalium, fosfat eller albumin, noe som kan føre til utmattelse (fatigue), muskelsvakhet eller kramper eller uregelmessig puls
- resultater fra laboratorieprøver som viser økte nivåer av leverenzymmer (unormal leverfunksjonstest) eller et høyere nivå av et protein (C-reaktivt protein, CRP) i blodet som kan tyde på betennelse.

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- alvorlig betennelse på grunn av aktivering av immunforsvaret, noe som kan føre til alvorlig skade i kroppen
- søvnproblemer
- muskelsmerter
- unormale kroppsbevegelser eller manglende koordinasjon
- ujevne eller uregelmessige hjerteslag
- væske i lungene
- lavt oksygenivå i blodet, noe som kan forårsake kortpustethet, forvirring eller døsighet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale](#)

meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Abecma

Påfølgende informasjon er kun for leger.

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kassetetiketten og etiketten på infusjonsposen etter «EXP».

Oppbevares og transporteres nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen (≤ -130 °C). Ikke tin produktet før det er klart til å brukes. Skal ikke fryses på nytt.

Bruk ikke dette legemidlet dersom infusjonsposen er skadet eller lekker.

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte humane blodceller. Lokale retningslinjer for håndtering av humant biologisk avfall skal følges for ubrukt legemiddel og avfall.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Abecma

- Virkestoff er idekabtagenvikleucel. Hver infusjonspose med Abecma inneholder en celledispersjon av idekabtagenvikleucel med en batchavhengig konsentrasjon av autologe T-celler som er genetisk modifiserte til å uttrykke en kimær anti-BCMA antigenreseptor (CAR-positive levedyktige T-celler). En eller flere infusjonsposer inneholder totalt 260 til 500×10^6 CAR-positive levedyktige T-celler.
- Andre innholdsstoffer (hjelpestoffer) er Cryostor CS10, natriumklorid, natriumglukonat, natriumacetattrihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, vann til injeksjonsvæsker. Se avsnitt 2, «Abecma inneholder natrium, kalium og DMSO».

Hvordan Abecma ser ut og innholdet i pakningen

Abecma er en fargeløs celledispersjon til infusjon. Det leveres i en eller flere infusjonsposer som er pakket enkeltvis i en metallkassett. Hver pose inneholder 10 til 100 ml celledispersjon.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Det er viktig at du leser hele denne prosedyren før administrering av Abecma.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av legemidlet

- Abecma skal på behandlingsstedet transporteres i lukkede, uknuselige, lekkasjesikre beholdere.
- Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Abecma skal ta nødvendige forholdsregler (bruke hansker og briller) for å unngå potensiell overføring av smittsomme sykdommer.

Foreberedelser før administrasjon

- Før infusjon av Abecma må det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med pasientopplysningene på Abecma-kassetten(e), -infusjonsposen(e) og sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC).
- Infusjonsposen med Abecma skal ikke fjernes fra kassetten dersom informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten. Firmaet må kontaktes umiddelbart dersom det er avvik mellom etikettene og pasientopplysningene.
- Dersom mer enn én infusjonspose skal gis som behandling, tines én infusjonspose om gangen. Tidspunktet for opptining av Abecma og infusjonen skal koordineres. Tidspunktet for start av infusjon bør bekreftes på forhånd, og tilpasses opptiningen slik at Abecma er klart til infusjon når pasienten er klar.

Opptining

- Ta infusjonsposen med Abecma ut av kassetten og undersøk infusjonsposen for eventuelle skader, for eksempel sprekker eller hull, før opptining. Dersom infusjonsposen ser ut til å ha blitt skadet eller lekker, skal den ikke infunderes og skal kastes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av humant biologisk avfall.
- Plasser infusjonsposen i en annen steril pose.
- Abecma skal tines ved ca. 37 °C ved bruk av en godkjent enhet for opptining eller vannbad inntil det ikke er synlig is i infusjonsposen. Bland innholdet i posen forsiktig for å løse opp klumper av cellulært materiale. Dersom det fortsatt er synlige celleklumper, fortsett å blande innholdet i posen forsiktig. Små klumper av cellulært materiale skal løses opp ved forsiktig manuell blanding. Ikke vask, sentrifuger og/eller suspender Abecma i et annet medium før infusjon.

Administrasjon av Abecma

- Bruk IKKE et filter til leukodeplesjon.
- Intravenøs infusjon med Abecma skal kun administreres av helsepersonell med erfaring med immunsupprimerte pasienter og som er forberedt på å håndtere anafylaksi.
- Sørg for at tocilizumab og akuttutstyr er tilgjengelig før infusjonen og i overvåkingsperioden. I et unntakstilfelle hvor det ikke er tilgang på tocilizumab som følge av en mangelsituasjon listet opp i katalogen for mangler hos Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency), må det sørges for at det på behandlingsstedet er tilgang til et egnet alternativ til tocilizumab for behandling av CRS.
- Sentralvenøs tilgang kan brukes til infusjon av Abecma og anbefales hos pasienter med dårlig perifer tilgang.

- Kontroller at pasientens identitet samsvarer med pasientopplysningene på infusjonsposen med Abecma.
- Skyll slangen i infusjonssettet med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning før infusjonen.
- Infunder Abecma innen 1 time etter start av opptining, så raskt som gravitasjonen tillater.
- Etter at hele innholdet i infusjonsposen er infundert skylles slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning med samme infusjonshastighet, for å sikre at alt legemiddel er administrert.
- Følg samme prosedyre for alle påfølgende infusjonsposer for den identifiserte pasienten.

Destruksjon av Abecma

- Ubrukt legemiddel og alt materiale som har vært i kontakt med Abecma (fast og flytende avfall) skal håndteres og destrueres som potensielt smittomt avfall i henhold til lokale retningslinjer for håndtering av humant biologisk avfall.

Utilsiktet eksponering

- Ved utilsiktet eksponering skal lokale retningslinjer for håndtering av humant biologisk avfall følges. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Abecma må dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.