

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 × 10⁶ frumur innrennslislyf, ördreifa

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Abecma (idecabtagene vicleucel) er lyf sem byggist á samgena erfðabreyttum frumum sem inniheldur T-frumur sem eru veiruleiddar *ex vivo* með lentiveirugenaferju sem er vanhæf til eftirmyndunar sem kóðar fyrir blendingsvakaviðtaka (CAR) sem greinir BCMA (B-cell maturation antigen) sem samanstendur af stakri keðju breytilegs hluta (scFv)) músa and-manna BCMA sem er tengt við 4-1BB hjálparboðhneppi og CD3-zeta boðhneppi.

2.2 Innihaldslýsing

Hver innrennslispoki með Abecma sem er ætlaður ákveðnum sjúklingi inniheldur idcabtagene vicleucel í lotuháðum styrkleika af samgena T-frumum sem eru erfðabreyttar til að tjá and-BCMA blendingsvakaviðtaka (CAR-jákvæðar lífvænar T-frumur). Lyfinu er pakkað í einn eða fleiri innrennslispoka sem innihalda í heildina frumuördreifur með 260 til 500 × 10⁶ CAR-jákvæðum lífvænum T-frumum dreifðum í verndandi frystilausn.

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

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 um lyf, þ.m.t. fjöldi innrennslispoka sem á að gefa eru birtar í vottorði um losun til innrennslis (RfIC) sem er inni í lokinu á frystilátinu sem notað er 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 tvær meðferðir, þ.m.t. með ónæmistemprandi lyfi, próteasómhemli og and-CD38 mótefni og sýnt var fram á versnun sjúkdómsins við síðustu meðferð.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Abecma verður að gefa á viðurkenndri meðferðarstöð.

Meðferð með Abecma skal hafin undir leiðsögn og umsjón heilbrigðisstarfsmanns sem hefur reynslu af meðferð við illkynja blóðsjúkdómum og sem er þjálfður í lyfjagjöf og meðhöndlun sjúklinga sem fá Abecma.

Ef upp kemur boðefnafár (cytokine release syndrome) verður að minnsta kosti einn skammtur af tocilizumabi og neyðarbúnaður að vera tiltækur áður en innrennsli er hafið. Meðferðarstöðin verður að hafa aðgang að viðbótarskömmum af tocilizumabi innan 8 klst. eftir hvern skammt. Í einstökum tilfellum þar sem tocilizumab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, verða sambærilegar viðeigandi aðgerðir vegna boðefnafárs í stað tocilizumabs, að vera tiltækar fyrir innrennsli.

Skammtar

Abecma er eingöngu ætlað til samgena notkunar (sjá kafla 4.4).

Meðferð samanstendur af stökum skammti til innrennslis sem inniheldur ördreifingu með CAR-jákvæðum lífvænum T-frumum í einum eða fleiri innrennslispökum. Marksskammturinn er 420×10^6 CAR-jákvæðar lífvænar T-frumur á bilinu 260 til 500×10^6 CAR-jákvæðar lífvænar T-frumur. Sjá meðfylgjandi vottorð um losun til innrennslis til að fá frekari upplýsingar um skammta.

Undirbúningsmeðferð (eitolfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð)

Eitolfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð skal samstanda af 300 mg/m²/dag af cyclofosfamíði í bláæð og 30 mg/m²/dag af fludarabini í bláæð sem gefin eru í 3 daga. Sjá lyfjaupplýsingar fyrir cyclofosfamíð og fludarabin fyrir upplýsingar um skammtaaðlögun fyrir skerta nýrnastarfsemi.

Abecma á að gefa 2 dögum eftir lok eitolfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð líkur, í allt að hámarki 9 daga. Staðfesta verður að Abecma sé tiltækt áður en eitolfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð er hafin. Ef lengri töf en 9 dagar er á innrennsli Abecma á að endurtaka eitolfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð eftir minnst 4 vikur frá síðustu eitolfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð áður en sjúklingurinn fær Abecma.

Lyfjaforgjöf

Mælt er með að lyfjaforgjöf með parasetamóli (500 til 1,000 mg til inntöku) og difenhýdramíni (12,5 mg í bláæð eða 25 til 50 mg til inntöku) eða öðrum H₁-andhistamínnum sé gefin u.þ.b. 30 til 60 mínútum fyrir innrennsli Abecma til að draga úr líkum á innrennslisviðbrögðum.

Forðast skal fyrirbyggjandi notkun altækra barkstera þar sem notkun þeirra getur truflað virkni Abecma. Forðast skal meðferðarskammta af barksterum 72 klst. fyrir upphaf eitolfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferðar og eftir innrennsli Abecma, nema til þess að meðhöndla boðefnafár, eiturverkun á taugar og önnur lífshættuleg neyðartilvik (sjá kafla 4.4).

Klínískt mat áður en innrennsli er hafið

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

Eftirlit eftir innrennsli

- Hafa skal eftirlit með teiknum og einkennum boðefnafárs, taugakvilla og annarra eiturverkana hjá sjúklingum fyrstu vikuna eftir innrennsli á fullgildri meðferðarstöð.
- Eftir fyrstu vikuna frá innrennsli, tekur lækurinn ákvörðun varðandi eftirlit með sjúklingnum.
- Ráðleggja skal sjúklingum að halda sig nálægt (innan 2 klst. fjarlægð) meðferðarstöðinni í að minnsta kosti 2 vikur eftir innrennsli.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með HIV sýkingu, lifrabólgu B (HBV) og lifrabólgu C (HCV).

Engin klínísk reynsla er hjá sjúklingum með virka HIV, HBV eða HCV sýkingu. Því verður að skima fyrir HBV, virkri HIV og virkri HCV sýkingu 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 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 hvítfrumueyðandi síu.
- Í þeim einstöku tilfellum þegar tocilizumab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskrá Lyfjastofnunar Evrópu skal tryggja að tocilizumab eða aðrar viðeigandi meðferðir og neyðarbúnaður sé tiltækt áður en innrennsli er hafið og meðan á batatíma stendur.
- Það getur hugsast að miðlægir bláæðaleggir séu notaðir við innrennsli Abecma og mælt er með því fyrir sjúklinga með slæmt útlægt aðgengi.
- Áður en lyfið er gefið verður að staðfesta að auðkenni sjúklings samsvari einkvæmum sjúklingaupplýsingum á Abecma innrennslispokanum og meðfylgjandi skjölum. Einnig verður að staðfesta heildarfjölda innrennslispoka sem á að gefa með sértæku sjúklingaupplýsingum á vottorði um losun til innrennslis (RfIC) (sjá kafla 4.4).

Sjá nákvæmar leiðbeiningar í kafla 6.6. um undirbúning, lyfjagjöf, ráðstafanir sem gera skal ef útsetning fyrir Abecma verður fyrir slysi og förgun Abecma.

4.3 Frábendingar

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

Huga verður að frábendingum fyrir eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Fylgja verður kröfum um rekjanleika hátækni meðferðarlyfja sem byggja á frumum. Til að tryggja rekjanleika verður að varðveita heiti lyfsins, lotunúmerið og nafn sjúklings sem meðhöndlaður er í 30 ár eftir fyrningardagsetningu lyfsins.

Samgena notkun

Abecma er eingöngu ætlað til samgena notkunar og má ekki undir nokkrum kringumstæðum gefa öðrum sjúklingum. Ekki má gefa Abecma ef upplýsingarnar á umbúðum lyfsins og vottorði um losun til innrennslis samræmast ekki auðkenni sjúklings.

Hraðversnandi sjúkdómur

Áður en sjúklingar eru valdir fyrir meðferð með Abecma eiga læknar að hafa í huga áhrif hááhættu frumuerfðafræðilegra frávika, R-ISS stig III (endurbætt alþjóðlegt stigunarkerfi (Revised International Staging System)), plasmafrumuæxli utan beinmergs eða mikla æxlisbyrði einkum hjá sjúklingum sem eru með hraðversnandi sjúkdóm sem getur haft áhrif á getu til þess að fá CAR T innrennsli á réttum tíma. Fyrir þessa sjúklinga getur hámrökun brúarmeðferðar verið sérstaklega mikilvæg. Sumir sjúklingar hafa mögulega ekki gagn af meðferð með Abecma vegna hugsanlegrar aukinnar hættu á snemmkomnu dauðsfalli (sjá kafla 5.1).

Ástæður til að seinka meðferð

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

- Alvarlegar aukaverkanir sem hafa ekki gengið til baka (sérstaklega lungnatilvik, hjartatilvik eða lágþrýstingur), þ.m.t. þær sem koma fram eftir krabbameinslyfjameðferð.
- Virkar sýkingar eða bólgusjúkdóma (þ.m.t. lungnabólga, hjartavöðvabólga eða lifrabólga).
- Virk hýsilsótt (graft-versus-host disease [GVHD]).

Samhliða sjúkdómar

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

Sjúkdómar í miðtaugakerfi

Engin reynsla er 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. Hvítfrumuskiljun fyrir Abecma framleiðslu á að fara fram að minnsta kosti 12 vikum eftir ósamgena stofnfrumuígræðslu.

Fyrri and-BCMA meðferð

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 urðu dauðsföll hjá sjúklingum sem fengu endurtekna meðferð.

Boðefnafár

Boðefnafár þ.m.t. banvæn eða lífshættuleg viðbrögð komu eftir innrennsli Abecma. Næstum allir sjúklingar upplifðu boðefnafár að einhverju marki. Í klínískum rannsóknum var miðgildi tímans fram að upphafi boðefnafárs 1 dagur (á bilinu 1 til 17) (sjá kafla 4.8).

Eftirlit og meðferð boðefnafárs

Boðefnafár þarf að greina út frá klínískri birtingarmynd. Það þarf að meta og meðhöndla sjúklinga með tilliti til annarra orsaka hita, súrefnisskorts og lágþrýstings. Tilkynnt hefur verið um að boðefnafár tengist greiningu á eitil- og trafrumnageri með rauðkornaáti/stórátfrumuvirkjunarheilkenni (haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome (HLH/MAS)) og lífeðlisfræðilegir eiginleikar heilkennanna kunna að skarast. MAS er mögulega lífshættulegt ástand og

nauðsynlegt er að hafa náð eftirlit með sjúklingum með tilliti til vísbendinga um MAS. Meðferð við MAS á að vera samkvæmt leiðbeiningum stofnunarinnar.

Einn skammtur af tocilizumabi fyrir hvern sjúkling verður að vera tiltækur á staðnum svo hægt sé að gefa hann fyrir innrennsli Abecma. Meðferðarstöðin verður að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizumabi innan 8 klst. frá síðasta skammti. Í einstökum tilfellum þar sem tocilizumab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskrá Lyfjastofnunar Evrópu, verður meðferðarstöðin að hafa aðgang að sambærilegum viðeigandi aðgerðum í stað tocilizumabs vegna boðefnafárs. Hafa skal eftirlit með teiknum og einkennum boðefnafárs hjá sjúklingum fyrstu vikuna eftir innrennsli Abecma á fullgildri meðferðarstöð. Eftir fyrstu vikuna eftir innrennsli skal hafa eftirlit með sjúklingnum samkvæmt mati lækisins. Sjúklingum skal ráðlagt að halda sig nálægt (í minna en 2 klst. fjarlægð) fullgildu meðferðarstöðinni í að minnsta kosti 2 vikur eftir innrennsli. Sjúklingar og umönnunaraðilar skulu fá upplýsingar um mögulegt síðkomið boðefnafár ásamt fyrirmælum um að leita tafarlaust læknaðstoðar ef teikn eða einkenni boðefnafárs koma fram á einhverjum tímapunkti.

Við fyrstu merki boðefnafárs, skal hefja stuðningsmeðferð með tocilizumabi eða tocilizumabi og barksterum, eins og gefið er upp í töflu 1. Fjölgun Abecma getur haldið áfram og viðhaldið eftir gjöf tocilizumabs og barkstera (sjá kafla 4.5).

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

Ef grunur leikur á eiturverkunum á taugar samhliða boðefnafári, skal veita meðferð við eiturverkunum á taugar í samræmi við ráðleggingar í töflu 2 og beita ágengari íhlutuninni af þeim tveimur sem tilgreindar eru í töflu 1 og 2.

Mælt er með fyrri skammtaaukningu (þ.e.a.s. stærri skömmtum af barksterum, öðrum and-frumuboðalyfjum og and-T-frumumeðferðum) hjá sjúklingum með þrálátt boðefnafár innan 72 klst. frá Abecma innrennsli sem einkennist af viðvarandi hita, eiturverkunum á marklíffæri (t.d. súrefnisskort, lágþrýsting) og/eða ef HLH/MAS lagast ekki innan 12 klst. eftir fyrstavalsinngríp.

Tafla 1: Stig boðefnafárs (CRS) og meðferðarleiddbeiningar

CRS stig ^a	Tocilizumab	Barksterar
Stig 1 Einkenni krefjast eingöngu einkennameðferðar (t.d. hiti, ógleði, þreyta, höfuðverkur, vöðvaverkir, lasleiki).	Ef einkenni gera vart við sig 72 klst. eða meira eftir innrennsli, skal veita meðferð í samræmi við einkenni. Ef einkenni gera vart sig innan við 72 klst. frá innrennsli og ekki tekst að hafa stjórn á einkennum með stuðningsmeðferð eingöngu þá skal íhuga að gefa tocilizumab 8 mg/kg í bláæð á 1 klst. (má ekki fara yfir 800 mg).	—
Stig 2 Einkenni krefjast og bregðast við meðalmikilli íhlutun. Súrefnisþörf er innan við 40% FiO ₂ eða lágþrýstingur sem svarar vökvagjöf eða litlum skammti af einu æðaþrengjandi lyfi eða eiturverkun á líffæri af 2. stigi.	Gefið tocilizumab 8 mg/kg í bláæð á 1 klst. (má ekki fara yfir 800 mg).	Íhuga skal 10 mg af dexametasóni í bláæð á 12 til 24 klst. fresti.
Stig 3 Einkenni krefjast og bregðast við ágengri íhlutun. Hiti, súrefnisþörf er hærri eða jöfn 40% FiO ₂ eða lágþrýstingur krefst stórra skammta eða margra æðaþrengjandi lyfja eða eiturverkun á líffæri af 3. stigi eða hækkun transamínasa af 4. stigi.	Gefið tocilizumab 8 mg/kg í bláæð á 1 klst. (má ekki fara yfir 800 mg).	Gefið dexametasón (þ.e. 10 mg í bláæð á 12 klst. fresti).
Fyrir 2. og 3. stig: Ef ekki verður vart bata innan 24 klst. eða ef vart verður örrar versnunar, skal endurtaka gjöf tocilizumabs og auka skammt og tíðni dexametasóns (20 mg í bláæð á 6 til 12 klst. fresti). Ef einkenni hafa ekkert batnað innan 24 klst eða halda áfram hraðversnandi, skal skipta yfir í metýlprednisólón, fyrst 2 mg/kg og síðan 2 mg/kg deilt niður í 4 skammta á dag. Ef hafin er steragjöf, skal halda áfram og gefa að minnsta kosti 3 skammta af sterum og smáminnka skammta á að hámarki 7 dögum. Eftir tvo skammta af tocilizumabi skal íhuga gjöf annarra and-frumuboðalyfja. Ekki má gefa meira en 3 skammta af tocilizumabi á 24 klst. eða alls 4 skammta.		

CRS stig ^a	Tocilizumab	Barksterar
Stig 4 Lífshættuleg einkenni. Þörf er á öndunarstuðningi, samfelldri bláæðar-bláæðar blóðskilun eða 4. stigs eiturverkun á líffæri (að undanskilinni transamínasahækkun).	Gefið tocilizumab 8 mg/kg í bláæð á 1 klst. (má ekki fara yfir 800 mg).	Gefið 20 mg dexametasón í bláæð á 6 klst. fresti).
Fyrir stig 4: Eftir tvo skammta af tocilizumabi skal íhuga gjöf annarra and-frumuboðalyfja. Ekki má gefa meira en 3 skammta af tocilizumabi á 24 klst. eða alls 4 skammta. Ef ekki verður vart bata innan 24 klst., skal íhuga gjöf metýlprednisólóns (1 til 2 g, endurtaka á 24 klst. fresti eftir þörfum; smáminnka eins og klínískt ástand gefur tilefni til) eða and-T-frumu meðferðir svo sem 1,5 g/m ² cyclofosfamíð eða aðrar.		

^a Lee et al, 2014.

Aukaverkanir á taugar

Eiturverkanir á taugar svo sem málstol, heilakvilli og heilkenni eiturverkana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS), sem geta verið alvarlegar eða lífshættulegar komu fram eftir meðferð með Abecma. Miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki eiturverkana á taugar var 3 dagar (á bilinu 1 til 317 dagar, heilakvilli kom fram hjá einum sjúklingi á degi 317 vegna versnandi lungnabólgu og *Clostridium difficile* ristilbólgu). Einnig hefur verið tilkynnt um parkinsonsveiki af stigi 3, síðkominni. Eiturverkun á taugar getur komið fram samhliða boðefnafári, eftir að boðefnafár hefur gengið til baka eða án boðefnafárs (sjá kafla 4.8).

Eftirlit og meðferð eiturverkana á taugar

Hafa skal eftirlit með teiknum og einkennum eiturverkana á taugar hjá sjúklingum fyrstu vikuna eftir innrennsli Abecma á fullgildri meðferðarstöð. Eftir fyrstu vikuna frá innrennsli skal hafa eftirlit með sjúklingnum samkvæmt ákvörðun læknisins. Sjúklingum skal ráðlagt að halda sig nálægt (í minna en 2 klst. fjarlægð) fullgildu meðferðarstöðinni í að minnsta kosti 2 vikur eftir innrennsli. Sjúklingar og umönnunaraðilar skulu fá upplýsingar um mögulegar síðkomnar eiturverkanir á taugar ásamt fyrirmælum um að leita tafarlaust læknaaðstoðar ef teikn eða einkenni eiturverkana á taugar koma fram á einhverjum tímapunkti.

Ef grunur leikur á eiturverkunum á taugar, skal veita meðferð samkvæmt ráðleggingum í töflu 2. Nauðsynlegt er að útiloka aðrar hugsanlegar orsakir fyrir einkennum á taugakerfi. Veita skal stuðningsmeðferð á gjörgæslu fyrir alvarleg eða lífshættulegar eiturverkanir á taugar.

Ef grunur leikur á boðefnafári samhliða eiturverkunum á taugar, skal veita meðferð í samræmi við ráðleggingar í töflu 1 og beita ágengari íhlutuninni af þeim tveimur sem tilgreindar eru í töflu 1 og 2.

Tafla 2.

Stig eiturvekana á taugar, þ.m.t. ICANS og meðferðarleiddbeiningar

Stig eiturvekana á taugar, þ.m.t. einkenni ^a	Barksterar og flogaveikilyf
Stig 1* Væg eða einkennalaus. ICE skor 7-9 ^b eða Minnkuð meðvitund ^c : vaknar sjálfkrafa.	Byrja skal fyrirbyggjandi meðferð með krampastillandi lyfjum sem ekki hafa róandi áhrif (t.d. levetirasetam). Ef þetta er 72 klst. eða meira eftir innrennsli, skal hafa eftirlit með sjúklingi. Ef einkenni gera vart sig innan við 72 klst. frá innrennsli og ekki tekst að hafa stjórn á einkennum með stuðningsmeðferð eingöngu skal íhuga að gefa dexametasón 10 mg í bláæð á 12 til 24 klst. fresti í 2 til 3 daga.
Stig 2* Meðalmikil. ICE skor 3-6 ^b eða Minnkuð meðvitund ^c : vaknar við rödd.	Byrja skal fyrirbyggjandi meðferð með krampastillandi lyfjum sem ekki hafa róandi áhrif (t.d. levetirasetam). Byrja skal á 10 mg af dexametasóni í bláæð á 12 klst. fresti í 2 til 3 daga eða lengur fyrir þrálát einkenni. Íhuga skal að smáminnka skammta ef heildarútsetning fyrir sterum varir lengur en 3 daga. Ekki er ráðlagt að gefa stera við einstaka tilviki 2. stigs höfuðverkjar. Ef ekki verður vart bata eftir 24 klst. eða ef eiturvekun á taugar versna, skal auka skammt og/eða tíðni dexametasóns í að hámark 20 mg í bláæð á 6 klst. fresti.
Stig 3* Verulegt eða læknisfræðilega marktækt en ekki bráð lífshætta; sjúkrahúsvist eða ástandið dregst á langinn; fötlun. ICE skor 0-2 ^b <i>ef ICE skor er 0, en hægt er að vekja sjúkling (t.d. vakandi með almennt málstol) og getur framkvæmt mat.</i> eða Minnkuð meðvitund ^c : vaknar aðeins við snertiörvun, Eða krampar ^c , annað hvort: - klínískir krampar af hvaða toga sem er, staðbundnir eða útbreiddir, sem ganga fljótt til baka, eða - krampar sem eru ekki flog á EEG sem ganga til baka án inngrips, Eða hækkað ICP ^c : staðbundinn bjúgur í taugamyndgreiningu.	Byrja skal fyrirbyggjandi meðferð með krampastillandi lyfjum sem ekki hafa róandi áhrif (t.d. levetirasetam). Byrja skal á 10 til 20 mg af dexametasóni í bláæð á 8 til 12 klst. fresti. Ekki er ráðlagt að gefa stera við einstaka tilviki 3. stigs höfuðverkjar. Ef ekki verður vart bata eftir 24 klst. eða ef eiturvekun á taugar versna, skal auka skammt metýlprednisólóns (2 mg/kg hleðsluskammt og síðan 2 mg/kg deilt niður í 4 skammta á dag; smáminnka á innan við 7 dögum). Ef grunur leikur á heilabjúg, skal íhuga 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 cyclofosfamíði 1,5 g/m ² .

Stig eiturvekana á taugar, þ.m.t. einkenni ^a	Barksterar og flogaveikilyf
Stig 4* Lífshættulegt. ICE skor^b 0 eða Minnkuð meðvitund^c annað hvort: • ekki hægt að vekja sjúkling eða þarfnast mikillar eða endurtekinnar snertiörvunar til að vakna, eða • hálfðvali eða dá, Eða krampar^c, annað hvort: • lífshættulegur langvarandi krampi (> 5 mín.), eða • endurteknir klínískir krampar eða rafkrampar án þess að ná upphafsgildi á milli, Eða hreyfikkvillar^c: • djúplægt staðbundið hreyfimáttleysi eins og helftarmáttleysi eða helftarveiklun, Eða hækkað ICP/heilabjúgur^c, ásamt teiknum/einkennum eins og: • dreifður heilabjúgur í taugamyndgreiningu, eða • heilaspellstaða eða barkarspellstaða, eða • lömun í heilataug VI, eða • sjóntaugardoppubjúgur, eða • Cushings þrenna.	Byrja skal fyrirbyggjandi meðferð með krampastillandi lyfjum sem ekki hafa róandi áhrif (t.d. levetirasetam). Byrja skal á 20 mg af dexametasóni í bláæð á 6 klst. fresti. Ef ekki verður vart bata eftir 24 klst. eða ef eiturvekun á taugar 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 cyclofosfamíð 1,5 g/m². 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 cyclofosfamíði 1,5 g/m².

EEG = Heilalínurit; ICE = heilakvilli sem tengist ónæmisverkfrumum (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy);

ICP = innankúpuþrýstingur

* Stig samkvæmt NCI CTCAE og ICANS/ASTCT. 2019 viðmið fyrir stig eiturvekunar á taugar (Lee et.al, 2019).

^a Meðferð er ákveðin í samræmi við alvarlegasta tilvik, sem ekki er hægt að rekja til annarra orsaka.

^b Ef hægt er að vekja sjúklinginn og framkvæma ICE mat, skal meta: áttun (hvaða ár, mánuður, borg, sjúkrahús = 4 punktar); heiti (nefna 3 hluti, t.d. benda á kluðu, penna, tölu, hnapp = 3 punktar); fylgja skipunum (t.d. „sýndu mér 2 fingur“ eða „lokaðu augunum og rektu út úr þér tunguna“ = 1 punktur); skrifa (geta til að skrifa venjulega setningu = 1 punktur); og athygli (telja aftur á bak frá 100 í tugum = 1 punktur). Ef ekki er hægt að vekja sjúkling og hann getur ekki framkvæmt ICE mat (ICANS á 4. stigi) = 0 punktar.

^c Ekki hægt að rekja til annarra orsaka.

Langvarandi frumufæð

Sjúklingar geta haft langvarandi frumufæð í nokkrar vikur í kjölfar eítílfrumueyðandi 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 leiðbeiningum stofnunarinnar.

Sýkingar og daufkyrningafæð með hita

Ekki skal hefja meðferð með Abecma hjá sjúklingum með virkar sýkingar eða bólugsjúkdóma. Alvarlegar sýkingar, þ.m.t. lífshættulegar eða banvænar sýkingar hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu Abecma (sjá kafla 4.8). Hafa skal náðið eftirlit með þessum sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna sýkingar fyrir og eftir innrennsli Abecma og veita viðeigandi meðferð. Gefa skal sýklalyf samkvæmt leiðbeiningum stofnunarinnar til að fyrirbyggja sýkingu og/eða til meðferðar við sýkingum.

Daufkyrningafæð með hita hefur komið fram hjá sjúklingum eftir innrennsli með Abecma (sjá kafla 4.8) og getur verið samhliða boðefnafári. 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 (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 veiru sem í sumum tilvikum hefur í för með sér svæsna lifrabólgu, lifrabilun og dauða, getur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem beinast gegn plasmafrumum (sjá kafla 4.8).

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

Tilkynnt hefur verið um endurvirkjun JC-veiru, sem leiddi til ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu, hjá sjúklingum í meðferð með Abecma sem auk þess höfðu áður fengið meðferð með öðrum ónæmisbælandi lyfjum.

Gammaglóbúlínlækkun

Plasmafrumuvánþroski og gammaglóbúlínlækkun 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 leiðbeiningum stofnunarinnar, þ.m.t. varúðarráðstafanir við sýkingu, fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum eða veiruhemjandi lyfjum og uppbótarmeðferð með ónæmisglóbúlínum.

Meðferðartengt krabbamein þ.m.t. með uppruna í T-frumum

Sjúklingar sem fá Abecma meðferð geta fengið meðferðartengt krabbamein. Greint hefur verið frá T-frumu krabbameini eftir meðferð við illkynja blóðsjúkdómum með CAR T-frumum sem beinast að BCMA eða CD19, þ.m.t. Abecma. T-frumu krabbamein, þ.m.t. CAR-jákvætt krabbamein, hefur verið tilkynnt innan nokkurra vikna og í allt að nokkur ár eftir meðferð með CAR T-frumum sem beinast að CD19 eða BCMA. Dauðsföll hafa komið fyrir. 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 æxlissýna til prófunar.

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð geta komið fram með innrennsli Abecma. Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð geta komið fram vegna dímetýlsúlfoxíðs (DMSO), sem er hjálparefni í Abecma. Hafa skal náðið 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 klukkustunda fresti í 3 klst. eftir að innrennsli lýkur.

Sýklasmít

Þrátt fyrir að Abecma sé prófað með tilliti til sæfingar og mýkóplasma, er hætta fyrir hendi á að smit geti borist með lyfinu. Heilbrigðisstarfsmenn sem gefa Abecma verða því að fylgjast með sjúklingum með tilliti til einkenna umsýkingu eftir meðferð og meðhöndla á viðeigandi hátt, ef þörf krefur.

Truflun á veiruprófunum

Vegna takmarkaðra og stuttra raða af sameiginlegum erfðaupplýsingum milli lentiveirufurjunnar sem er notuð til að búa til Abecma og HIV, geta sum HIV kjarnsýrupróf gefið falska jákvæða niðurstöðu.

Blóð-, líffæra-, vefja- og frumugjöf

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

Langtímaeftirfylgni

Gert er ráð fyrir að sjúklingar verði skráðir í sjúklingaskrá til að auka skilning á langtímaöryggi og -verkun Abecma.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur allt að 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 tocilizumabs eða siltuximabs og barkstera

Sumir sjúklingar þurftu á tocilizumabi eða siltuximabi og/eða barksterum að halda til að meðhöndla boðefnafár (sjá kafla 4.8). Notkun tocilizumabs eða siltuximabs og/eða barkstera við meðhöndlun boðefnafárs var algengari hjá sjúklingum með aukna frumufjölgun.

Í KarMMA-3 rannsókninni hjá sjúklingum með boðefnafár sem fengu meðferð með tocilizumabi eða siltuximabi var aukin Abecma frumufjölgun, samkvæmt mælingum var miðgildi C_{max} 3,1 falt hærra ($N = 156$) og miðgildi $AUC_{0-28dagar}$ 2,9 falt hærra ($N = 155$) en hjá sjúklingum sem fengu ekki tocilizumab eða siltuximab ($N = 64$ fyrir C_{max} og $N = 63$ fyrir $AUC_{0-28dagar}$). Hjá sjúklingum með boðefnafár sem fengu barkstera var aukin Abecma frumufjölgun, samkvæmt mælingum var miðgildi C_{max} 2,3 falt hærra ($N = 60$) og miðgildi $AUC_{0-28dagar}$ 2,4 falt hærra ($N = 60$) en hjá sjúklingum sem fengu ekki barkstera ($N = 160$ fyrir C_{max} og $N = 158$ fyrir $AUC_{0-28dagar}$).

Á sama hátt í KarMMA rannsókninni hjá sjúklingum með boðefnafár sem fengu meðferð með tocilizumabi var aukin Abecma frumufjölgun, samkvæmt mælingum var miðgildi C_{max} 1,4 falt hærra ($N = 66$) og $AUC_{0-28dagar}$ 1,6 falt hærra ($N = 65$) en hjá sjúklingum sem fengu ekki tocilizumab ($N = 61$ fyrir C_{max} og $N = 60$ fyrir $AUC_{0-28dagar}$). Hjá sjúklingum með boðefnafár sem fengu meðferð með barksterum var aukin Abecma frumufjölgun, samkvæmt mælingum var miðgildi C_{max} 1,7 falt

hærra (N = 18) og AUC_{0-28dagar} 2,2 falt hærra (N = 18) en hjá sjúklingum sem fengu ekki barkstera (N = 109 fyrir C_{max} og N = 107 fyrir AUC_{0-28dagar}).

Lifandi bóluefni

Öryggi ónæmisaðgerða með lifandi veirubóluefnum meðan á eða eftir meðferð meðferð með Abecma hefur ekki verið rannsakað. Sem varúðarráðstöfun er ekki er mælt með bólusetningu með lifandi veirubóluefnum í að minnsta kosti 6 vikur áður en byrjað er á eítílfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð hefst, meðan á meðferð með Abecma stendur og þar til ónæmiskerfið hefur náð bata eftir meðferð er náð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar / Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Áður en meðferð með Abecma er hafin, verður að ganga úr skugga hvort um þungun er að ræða hjá konum sem geta orðið þungaðar með því að framkvæma þungunarpróf.

Sjá lyfjaupplýsingar fyrir fludarabin og cyclofosfamíð fyrir upplýsingar varðandi þörf á að nota örugga getnaðarvörn hjá sjúklingum sem fá eítílfrumueyðandi 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 geti borist til fósturs. Ef frumur sem hafa gengist undir veiruleiðslu geta borist gegnum fylgju gætu þær samkvæmt verkunarhætti lyfsins valdið eiturverkunum á fóstur, að meðtöldum vanþroska plasmafrumna og gammaglóbúlínlekkun. Því er Abecma hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota getnaðarvarnir. Upplýsa skal þungaðar konur um mögulega áhættu fyrir fósttrið. Ræða skal við meðferðarlækninn um þungun eftir meðferð með Abecma.

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

Brjóstagjöf

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 dýrarannsóknum.

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 þ.m.t. breytt hugarástand eða flog þegar Abecma er tekið, eiga sjúklingar sem fá Abecma að forðast akstur eða notkun þungra eða hugsanlega hættulegra

véla í að minnsta kosti 4 vikur eða lengur eftir að Abecma innrennsli lýkur eða þar til aukaverkanir á taugakerfi hafa gengið til baka samkvæmt mati læknisins.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggisupplýsingarnar sem lýst er í þessum kafla endurspeglar útsetningu fyrir Abecma í KarMMA, CRB-401 og KarMMA-3 rannsóknunum þar sem 409 sjúklingar með endurkomið og þrálátt mergæxli fengu Abecma. Í KarMMA (N = 128) og CRB-401 (N = 56) var miðgildi eftirfylgni (fyrir Abecma innrennsli til lokadagsetningar) 20,8 mánuðir. Í KarMMA-3 (N = 225) var miðgildi eftirfylgni 29,3 mánuðir.

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 20\%$) voru m.a. boðefnafár (84,6%), daufkyrningafæð (80,0%), blóðleysi (63,6%), blóðflagnafæð (55,0%), sýkingar - ótilgreindur sýkill (43,8%), blóðfosfatlækkun (33,3%), niðurgangur (33,0%), hvítkornafæð (32,8%), blóðkalíumlækkun (32,0%), þreyta (29,8%), ógleði (28,1%), eitilfrumufæð (26,9%), hiti (24,7%), sýkingar - veirur (23,2%), höfuðverkur (22,5%), blóðkalsíumlækkun (22,0%), blóðmagnesiumlækkun (21,3%) og liðverkir (20,0%). Aðrar algengar aukaverkanir sem koma fram með lægri tíðni og teljast klínískt mikilvægar eru m.a. lághrýstingur (18,6%), sýking í efri hluta öndunarfæra (15,6%), gammaglóbúlínlækkun (13,7%), daufkyrningafæð með hita (11,2%), lungnabólga (11,0%), skjálfti (5,6%), svefnhöfði (5,6%), heilakvilli (3,4%), yfirlið (3,2%) og málstol (2,9%).

Alvarlegar aukaverkanir komu fyrir hjá 57,2% sjúklinga. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar ($\geq 5\%$) voru m.a. boðefnafár (10,3%) og lungnabólga (7,1%). Aðrar alvarlegar aukaverkanir sem koma fram með lægri tíðni og teljast klínískt mikilvægar eru m.a. daufkyrningafæð með hita (4,2%), hiti (3,7%), daufkyrningafæð (2,7%), blóðsýking (2,7%), ringlun (2,4%), eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti (1,7%), blóðflagnafæð (1,5%), heilakvilli (1,5%), mæði (1,5%), flog (1,0%), breytt andlegt ástand (1,0%), súrefnisskortur (0,7%) og dreifð blóðstorkun (0,5%).

Algengustu aukaverkanirnar ($\geq 5\%$) af 3. eða 4. stigi voru daufkyrningafæð (77,3%), blóðleysi (50,9%), blóðflagnafæð (42,5%), hvítfrumnafæð (31,5%), eitilfrumnafæð (25,9%), blóðfosfatlækkun (19,8%), sýkingar - ótilgreindur sýkill (15,2%), daufkyrningafæð með hita (10,5%), sýkingar - veirur (7,6%), lungnabólga (6,8%), háþrýstingur (6,6%), blóðkalsíumlækkun (5,6%) og sýkingar - bakteríu (5,4%).

Aukaverkanir af 3. eða 4. stigi greindust oftast á fyrstu 8 vikunum eftir innrennsli (93,2%) samanborið við 8 vikum eftir innrennsli (58,1%). Algengustu 3. og 4. stigs aukaverkanirnar fyrstu 8 vikurnar eftir innrennsli voru daufkyrningafæð (75,8%), blóðleysi (47,4%), blóðflagnafæð (38,6%), hvítfrumnafæð (30,3%) eitilfrumnafæð (23,5%) og blóðfosfatlækkun (18,3%).

Tafla með aukaverkunum

Í töflu 3 er samantekt á aukaverkunum sem komu fram í klínískum rannsóknum með 409 sjúklingum sem fengu meðferð með Abecma á samþykktu skammtabil 150 til 540×10^6 CAR-jákvæðar T-frumur (sjá töflu 6 í kafla 5.1 fyrir samsvarandi skammtabil af CAR-jákvæðum lífvænum T-frumum í KarMMA) og í tilkynningum eftir markaðssetningu. Aukaverkanir eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind 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 ótilgreindum sýkli Sveppasýkingar	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Meðferðartengt krabbamein með uppruna í T-frumum	Mjög sjaldgæfar
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð Hvítkornafæð Blóðflagnafæð Daufkyrningafæð með hita Eitilfrumnafæð Blóðleysi Dreifð blóðstorknun	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar
Ónæmiskerfi	Boðefnafár Gammaglóbúlínlækkun Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti (haemophagocytic lymphohistiocytosis)*	Mjög algengar Mjög algengar Algengar
Efnaskipti og næring	Blóðfosfatlækkun Blóðkalíumlækkun Blóðnatríumlækkun Blóðkalsíumlækkun Blóðalbúmínlækkun Minnkuð matarlyst Blóðmagnesiúmlækkun	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar
Geðræn vandamál	Svefnleysi Óráð ^b	Mjög algengar Algengar
Taugakerfi	Heilakvilli ^c Höfuðverkur* Sundl ^d Málstol ^e Hreyfiglöp ^f Skert hreyfigeta ^g Skjálfti Flog Helftarmáttleysi Heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum**	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar
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

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir	Tíðni fyrir öll stig
Meltingarfæri	Uppköst Niðurgangur Ógleði Hægðatregða Blæðing í meltingarfærum ⁱ	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir Vöðvaverkir	Mjög algengar Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti* Þreyta* ^j Bjúgur ^k Hrollur* Þróttleysi	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun alanín amínótransferasa Hækkun aspartat amínótransferasa Hækkun á alkalískum fosfata í blóði Hækkun á C-virku próteini*	Mjög algengar Mjög algengar Algengar Algengar

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

** Tilvik sem var ekki safnað kerfisbundið í klínískum rannsóknum.

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

^b Óráð felur í sér óráð, vistarfirringu, uppnám, ofskynjun, eirðarleysi.

^c Heilakvilli felur í sér minnisleysi, hæga hugsun, skerta vitsmunastarfsemi, ruglástand, minnkaða meðvitund, skerta athygli, reikningsörðugleika, rithömlun, heilakvilla, samhengisleysi, sinnuleysi, minnisskerðingu, andlega skerðingu, breytingar á andlegu ástandi, heilakvilla vegna efnaskipta, eituverkanir á taugar, svefnhöfða, hugstol.

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

^e Málstol felur í sér málstol, þvoglumælg, hægán talanda og taltruflanir.

^f Hreyfiglöp fela í sér hreyfiglöp, rangseilingu (dysmetria), truflun á göngulagi.

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

^h Lágþrýstingur felur í sér lágþrýsting, réttstöðulágþrýsting.

ⁱ Blæðing í meltingarfærum felur í sér blæðingu í meltingarfærum, blæðingar úr tannholdi, blóðhægðir, blæðandi gyllinæð, sortusaur (melaena), blæðingu í munni.

^j Þreyta felur í sér þreytu, lasleika.

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

Lýsing á völdum aukaverkunum

Boðefnafár

Í sameinuðu rannsóknunum (KarMMA, CRB-401 og KarMMA-3) kom boðefnafár fram hjá 84,6% sjúklinga sem fengu Abecma. Boðefnafár 3. stigs eða hærri (Lee et al, 2014) kom fram hjá 5,1% sjúklinga og banvænt (5. stigs) boðefnafár hjá 0,7% sjúklinga. Miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki boðefnafárs, af hvaða stigi sem er, var 1 dagur (á bilinu 1 til 17) og miðgildi tímalengdar boðefnafárs var 4 dagar (á bilinu 1 til 63).

Algengustu einkenni boðefnafárs ($\geq 10\%$) eru hiti (82,6%), lágþrýstingur (29,1%), hraðsláttur (24,7%), kuldahrollur (18,8%), súrefnisskortur (15,9%), höfuðverkur (11,2%) og hækkun á C-virku próteini (10,5%). Tilvik sem voru af 3. stigi eða hærri og sem kunna að hafa greinst í tengslum við boðefnafár voru m.a. gáttatif, háræðalekaheilkenni, lágþrýstingur, súrefnisskortur og HLH/MAS.

Hjá sjúklingunum 409 fengu 59,7% sjúklinga tocilizumab; 37,2% fengu stakan skammt en 22,5% fengu meira en 1 skammt af tocilizumabi til meðferðar á boðefnafár. Alls fengu 22,7% sjúklinga að minnsta kosti 1 skammt af barksterum til meðferðar á boðefnafári. Af sjúklingunum 92 sjúklingum í KarMMA og CRB-401 sem fengu markskammtinn 450×10^6 CAR-jákvæðar T-frumur fengu 54,3% sjúklinga tocilizumab og 22,8% fengu að minnsta kosti 1 skammt af barksterum til meðferðar á boðefnafári. Af sjúklingunum 225 í KarMMA-3 sem fengu Abecma innrennsli fengu 71,6% af sjúklinga tocilizumab og 28,4% fengu að minnsta kosti 1 skammt af barksterum til meðferðar á boðefnafári. Sjá kafla 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð.

Aukaverkanir á taugakerfi, þ.m.t. ICANS

Í sameinuðu rannsóknunum með 409 sjúklingum voru algengustu aukaverkanirnar óháð mati rannsakanda á eiturverkanir á taugar eða geðrænar aukaverkanir ($\geq 5\%$) m.a. höfuðverkur (22,5%), sundl (12,5%), ruglástand (11,0%), svefnleysi (10,3%), kvíði (5,9%), skjálfti (5,6%) og svefnhöfgi (5,6%). Aðrar aukaverkanir á taugakerfi sem komu fram með lægri tíðni og voru taldar klínískt mikilvægar voru m.a. heilakvilli (3,4%) og málstol (2,9%).

Eiturverkanir á taugar sem rannsakendur greindu, sem var helsta aðferðin til að meta eiturverkun á taugar í tengslum við CAR T meðferð í KarMMA og KarMMA-3 rannsóknunum, komu fram hjá 57 (16,1%) af þeim 353 sjúklingum sem fengu Abecma, þ.m.t. 3. eða 4. stig hjá 3,1% sjúklinga (án 5. stigs tilviks). Miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki var 3 dagar (á bilinu 1 til 317; heilakvilli kom fram hjá einum sjúklingi á degi 317 sem afleiðing versnandi lungnabólgu og *Clostridium difficile* ristilbólgu). Miðgildi tímalengdar var 3 dagar (á bilinu 1 til 252; eiturverkanir á taugar komu fram hjá einum sjúklingi [mest 3. stigs] 43 dögum eftir innrennsli með idecabtagene vicleuceli sem gekk til baka eftir 252 daga). Alls fengu 7,1% sjúklinga að minnsta kosti 1 skammt af barksterum vegna eiturverkana á taugar í tengslum við CAR T meðferð.

Fyrir alla markskammta í KarMMA fengu 7,8% að minnsta kosti 1 skammt af barksterum til meðferðar á eiturverkunum á taugar í tengslum við CAR T meðferð, en fyrir markskammtinn 450×10^6 CAR-jákvæðar T-frumur fengu 14,8% sjúklinga að minnsta kosti 1 skammt af barksterum.

Hjá öllum sjúklingum í KarMMA-3 sem fengu Abecma innrennsli í markskammti fengu 6,7% sjúklinga að minnsta kosti 1 skammt af barksterum vegna eiturverkana á taugar í tengslum við CAR T meðferð.

Hjá sjúklingunum 353 í KarMMA og KarMMA-3 rannsóknunum voru algengustu einkenni sem rannsóknaraðili greindi sem eiturverkanir á taugar ($\geq 2\%$) m.a. ruglástand (8,5%), heilakvilli (3,4%), svefnhöfgi (2,8%), málstol (2,5%), skjálfti (2,3%), athyglisbrestur (2,0%) og rithömlun (2,0%). Sjá kafla 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð.

Daufkyrningafæð með hita og sýkingar

Í sameinuðu rannsóknunum, komu sýkingar fram hjá 62,8% sjúklinga. Sýkingar 3. eða 4. stigs komu fram hjá 23,2% sjúklinga. Sýkingar 3. eða 4. stigs með ótilgreindum sýkli komu fram hjá 15,2%, veirusýkingar hjá 7,6%, bakteríusýkingar hjá 4,6% og sveppasýkingar hjá 1,2% sjúklinga. Tilkynnt var um banvænar sýkingar vegna ótilgreinds sýkils hjá 2,0% sjúklinga, 0,7% sjúklinga fengu banvæna sveppa- eða veirusýkingu og 0,2% voru með banvæna bakteríusýkingu. Sjá kafla 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð.

Daufkyrningafæð með hita (3. eða 4. stigs) kom fram hjá 10,8% sjúklinga eftir innrennsli með Abecma. Daufkyrningafæð með hita getur verið samhliða boðefnafári. Sjá kafla 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð.

Langvarandi frumufæð

Langvarandi frumufæð getur komið fram í kjölfar eitiðfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferðar og innrennsli Abecma. Í sameinuðu rannsóknunum hjá 38,2% þeirra 395 sjúklinga sem voru með daufkyrningafæð á 3. eða 4. stigi og hjá 71,3% af þeim 230 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. Hjá 151 sjúklingi með daufkyrningafæð sem hafði ekki gengið til baka við lok 1. mánaðar, náðu 88,7% bata eftir 3. eða 4. stigs daufkyrningafæð, þar sem miðgildi tímalengdar fram að bata eftir innrennsli Abecma var 1,9 mánuðir. Hjá 164 sjúklingum með blóðflagnafæð sem hafði ekki gengið til baka við lok 1. mánaðar, náðu 79,9% bata eftir 3. eða 4. stigs blóðflagnafæð, þar sem miðgildi tímalengdar fram að bata var 2,0 mánuðir. Sjá kafla 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð.

Gammaglobúlínlækkun

Greint var frá gammaglobúlínlækkun hjá 13,7% sjúklinga sem fengu Abecma í sameinuðu rannsóknunum, þar sem miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki var 90 dagar (á bilinu 1 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 ákvarða and-CAR mótefni í sermi fyrir og eftir gjöf. Í sameinuðu KarMMA, CRB-401 og KarMMA-3 rannsóknunum greindust 3,2% sjúklinga jákvæðir fyrir and-CAR mótefni fyrir innrennsli og 56,2% sjúklinga greindust jákvæðir fyrir and-CAR mótefni eftir innrennsli. Engar vísbendingar um and-CAR mótefni fyrir eða eftir innrennsli hafi áhrif á frumufjölgun, öryggi eða verkun 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 Ofskömmtnun

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmtnun Abecma.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XL07.

Verkunarháttur

Abecma er blendingsvakaviðtaka (CAR)-jákvæð T-frumu meðferð sem hefur áhrif BCMA (B-cell maturation antigen) sem er tjáð á yfirborði eðlilegra og illkynja plasmafrumna. CAR smíðin felur í sér and-BCMA scFv markhneppi fyrir sérhæfða mótefnavirkni, hneppi fyrir flutning yfir himnur, virkjunarhneppi fyrir CD3-zeta T-frumu og 4-1BB hjálparboðhneppi. 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-3

KarMMA-3 var opin, fjölsetra, slembuð samanburðarrannsókn þar sem lagt var mat á verkun og öryggi Abecma samanborið við hefðbundna meðferð hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið og þrálátt mergæxli sem höfðu fengið tvær til fjórar meðferðir við mergæxli m.a. ónæmistemprandi lyf, próteasómhemil og daratumumab, og seinasta meðferð við mergæxli hafði brugðist. Allir sjúklingar fengu hefðbundna meðferð fyrir slembiröðun, háð seinustu meðferð sjúklings við mergæxli. Hefðbundin meðferð samanstóð af daratumumabi, pomalidomidi, dexametasóni (DPd), daratumumabi, bortezomibi, dexametasóni (DVD), ixazomibi, lenalidomidi, dexametasóni (IRd), carfilzomibi, dexametasóni (Kd) eða elotuzumabi, pomalidomidi, dexametasóni (EPd). Hjá sjúklingum sem var slembiraðað í Abecma hóp var hefðbundna meðferðin sjúkdómshamlandi brúunarmeðferð, eftir því sem við átti klínískt.

Í rannsókninni voru sjúklingar sem náðu svörun (lágmarks svörun eða betri) við minnst 1 fyrri meðferð og voru með ECOG færnimat 0 eða 1. Í rannsókninni voru sjúklingar útilokaðir sem voru

með mergæxli í miðtaugakerfi, sögu um miðtaugakerfissjúkdóma (svo sem flog), sem höfðu gengist undir ósamgena stofnfrumuígræðslu eða aðra genameðferð við krabbameini, tilraunafrumumeðferð vegna krabbameins eða meðferð sem beinist að BCMA, yfirstandandi ónæmisbælandi meðferð, kreatínínúthreinsun í sermi < 45 ml/mín., aspartat amínótransferasa (ASAT) eða alanín amínótransferasa (ALAT) > 2,5 föld eðlileg efri mörk, og útfallsbrot vinstri slegils < 45%. Sjúklingar voru einnig útilokaðir ef heildarfjöldi daufkyrminga var < 1.000/μl og fjöldi blóðflagna < 75.000/μl hjá sjúklingum þar sem < 50% beinmergsfrumna með kjarna eru plasmafrumur og fjöldi blóðflagna < 50.000/μl hjá sjúklingum þar sem ≥ 50% beinmergsfrumna með kjarna eru plasmafrumur.

Sjúklingum var slembiraðað 2:1 og fengu Abecma (N = 254) eða hefðbundna meðferð (N = 132) vegna endurkomins og þráláts mergæxlis. Slembiröðun var lagskipt eftir aldri, fjölda fyrri meðferða við mergæxli og hááhættu frumuferðafræðilegum frávikum Sjúklingum sem fengu hefðbundna meðferð var leyft að fá Abecma eftir staðfesta sjúkdómsversnun.

Sjúklingum sem var slembiraðað og fengu Abecma áttu að fá eitifrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð sem samanstóð af cyclofosfamíði (300 mg/m² með innrennsli í bláæð daglega í 3 daga) og fludarabini (30 mg/m² með innrennsli í bláæð daglega í 3 daga) sem hófst 5 dögum fyrir áætlaðan dag Abecma innrennslis. Allt að ein lota af DPd, DVd, IRd, Kd, eða EPd sjúkdómshamlandi krabbameinslyfjameðferð (brúunarmeðferð) var leyfð á milli blóðfrumuskiljunar og 14 dögum fyrir eitifrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð.

Af þeim 254 sjúklingum sem fengu Abecma samkvæmt slembivali gengust 249 (98%) sjúklingar undir hvítfrumuskiljun og 225 (88,6%) sjúklingar fengu Abecma. Af sjúklingunum 225 fengu 192 (85,3%) sjúklingar brúunarmeðferð. Tuttugu og níu fengu ekki Abecma vegna dauðsfalls (n = 4), aukaverkunar (n = 5), úrsögn úr rannsókn (n = 2), samkvæmt ákvörðun læknis (n = 7), viðmiðum fyrir eitifrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð ekki náð (n = 8) eða framleiðsla brást (n = 3).

Heimilað skammtabil var 150 til 540 x 10⁶ CAR-jákvæðar T-frumur. Miðgildi raunverulegs skammts var 445,3 x 10⁶ CAR-jákvæðar T-frumur (á bilinu: 174,9 til 529,0 x 10⁶ CAR-jákvæðar T-frumur). Miðgildi tíma frá hvítfrumuskiljun þar til lyfið er tiltækt var 35 dagar (á bilinu: 24 til 102 dagar) og miðgildi tíma frá hvítfrumuskiljun til innrennslis var 49 dagar (á bilinu: 34 til 117 dagar).

Af þeim 132 sjúklingum sem fengu hefðbundna meðferð samkvæmt slembivali fengu 126 (95,5%) sjúklingar meðferð. Sex sjúklingar hættu án þess að fá meðferð vegna sjúkdómsversnunar (n = 1), úrsögn úr rannsókn (n = 3) eða samkvæmt ákvörðun læknis (n = 2). Sjúklingum sem fengu hefðbundna meðferð var leyft að fá Abecma samkvæmt beiðni rannsakanda eftir staðfestingu IRC (independent review committee) á sjúkdómsversnun samkvæmt viðmiðum IMWG (International Myeloma Working Group) og gjaldgengi. Af gjaldgengum sjúklingum gengust 69 (54,8%) undir hvítfrumuskiljun og 60 (47,6%) fengu Abecma.

Í töflu 4 er samantekt á einkennum sjúklings og sjúkdómseinkennum við upphaf í KarMMA-3 rannsókninni.

Tafla 4. Lýðfræðileg einkenni og sjúkdómseinkenni hjá sjúklingum í KarMMA-3 rannsókninni

Einkenni	Abecma (N = 254)	Hefðbundin meðferð (N = 132)
Aldur (ár)		
Miðgildi (lág., há.)	63 (30; 81)	63 (42; 83)
≥ 65 ára, n (%)	104 (40,9)	54 (40,9)
≥ 75 ára, n (%)	12 (4,7)	9 (6,8)
Kyn, karl, n (%)	156 (61,4)	79 (59,8)

Einkenni	Abecma (N = 254)	Hefðbundin meðferð (N = 132)
Kynþáttur, n (%)		
Asískur	7 (2,8)	5 (3,8)
Svartur	18 (7,1)	18 (13,6)
Hvítur	172 (67,7)	78 (59,1)
ECOG færnimat, n (%)^a		
0	120 (47,2)	66 (50,0)
1	133 (52,4)	62 (47,0)
2	0	3 (2,3)
3	1 (0,4)	1 (0,8)
Sjúklingar með plasmafrumuæxli utan beinmergs, n (%)	61 (24,0)	32 (24,2)
Tími frá upphaflegri greiningu (ár), miðgildi (lág., há.) n Miðgildi (lág., há.)	251 4,1 (0,6; 21,8)	131 4,0 (0,7; 17,7)
Fyrri stofnfrumuígræðsla, n (%)	214 (84,3)	114 (86,4)
Frumuerfðafræðileg frávik við upphaf, n (%)^b		
Mikil áhætta ^c	107 (42,1)	61 (46,2)
Ekki mikil áhætta	114 (44,9)	55 (41,7)
Ekki hægt að meta/vantar	33 (13,0)	16 (12,1)
Uppfært ISS stig í upphafi (afleitt)^d, n (%)		
Stig I	50 (19,7)	26 (19,7)
Stig II	150 (59,1)	82 (62,1)
Stig III	31 (12,2)	14 (10,6)
Óþekkt	23 (9,1)	10 (7,6)
Dreifing fyrri mergæxlismeðferða, n (%)		
2	78 (30,7)	39 (29,5)
3	95 (37,4)	49 (37,1)
4	81 (31,9)	44 (33,3)
Staða bakslags með fyrri meðferðum, n (%)		
Ónæmistemprandi lyf	224 (88,2)	124 (93,9)
Próteasómhemill (PI)	189 (74,4)	95 (72,0)
And-CD38 mótefni	242 (95,3)	124 (93,9)
Þrefalt bakslag^e, n (%)	164 (64,6)	89 (67,4)

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ISS = International Staging System; há. = hámark; lág. = lágmark

^a Allir þátttakendur voru með ECOG stig 0 eða 1 við skimun en ECOG stig gæti verið > 1 við upphaf.

^b Frumuerfðafræðileg frávik við upphaf byggðist á upphaflegum frumuerfðafræðilegum eiginleikum frá meginrannsóknarstofunni. Ef meginrannsóknarstofan var ekki tiltæk eða óþekkt, var stuðst við frumuerfðafræðilega 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, frumuerfðafræðileg frávik og laktat dehydrógenasa í sermi.

^e Þrefalt bakslag er skilgreint sem bakslag við meðferð með ónæmistemprandi lyfi, próteasómhemli og and-CD38 mótefni.

Aðalendapunktur verkunar var lifun án versnunar (PFS) samkvæmt IMWG (Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma) samkvæmt ákvörðun IRC. Aðrar mælingar á verkun voru m.a. heildarsvörunarhlutfall (ORR), heildarlifun (OS) og útkoma sem sjúklingur greinir frá. Í fyrirframskilgreindri milligreiningu sem var gerð þegar 80% upplýsinga lágu fyrir með miðgildi eftirfylgni 18,6 mánuðir var sýnt fram á tölfræðilega marktækar framfarir með tilliti til PFS með Abecma samanborið við hefðbundna meðferð; HR = 0,493 (95% CI: 0,38; 0,65; tvíhliða p-gildi < 0,0001). Niðurstöður næstu frumgreiningar (sýndar í töflu 5 og á mynd 1), með miðgildi eftirfylgni 30,9 mánuðir var í samræmi við milligreininguna.

Tafla 5. Samantekt á niðurstöðum verkunar úr KarMMa-3 (meðferðarþýði)

	Abecma (N = 254)	Hefðbundin meðferð (N = 132)
Lifun án versnunar		
Fjöldi tilvika, n (%)	184 (72,4)	105 (79,5)
Miðgildi, mánuðir [95% CI] ^a	13,8 [11,8; 16,1]	4,4 [3,4; 5,8]
Hættuhlutfall [95% CI] ^b	0,49 [0,38; 0,63]	
Heildarsvörunarhlutfall		
n (%)	181 (71,3)	56 (42,4)
95% CI (%) ^c	(65,7; 76,8)	(34,0; 50,9)
CR eða betra (sCR+CR)	111 (43,7)	7 (5,3)
sCR	103 (40,6)	6 (4,5)
CR	8 (3,1)	1 (0,8)
VGPR	45 (17,7)	15 (11,4)
PR	25 (9,8)	34 (25,8)
Lengd svörunar ef besta svörun er CR		
N	111	7
Miðgildi, mánuðir [95% CI]	15,7 [12,1; 22,1]	24,1 [4,6; NA]
Lengd svörunar ef besta svörun er PR		
N	181	56
Miðgildi, mánuðir [95% CI]	16,5 [12,0; 19,4]	9,7 [5,4; 15,5]
MRD-neikvæð staða samkvæmt NGS og ≥ CR		
MRD neikvæð staða, n (%) ^d	57 (22,4)	1 (0,8)
95% CI (%) ^c	(17,3; 27,6)	(0,0; 2,2)

CI=öryggisbil; CR=full svörun; MRD= lágmarksleifar sjúkdóms; PR=hlutasvörun; sCR=ströng full svörun; VGPR=mjög góð hlutasvörun.

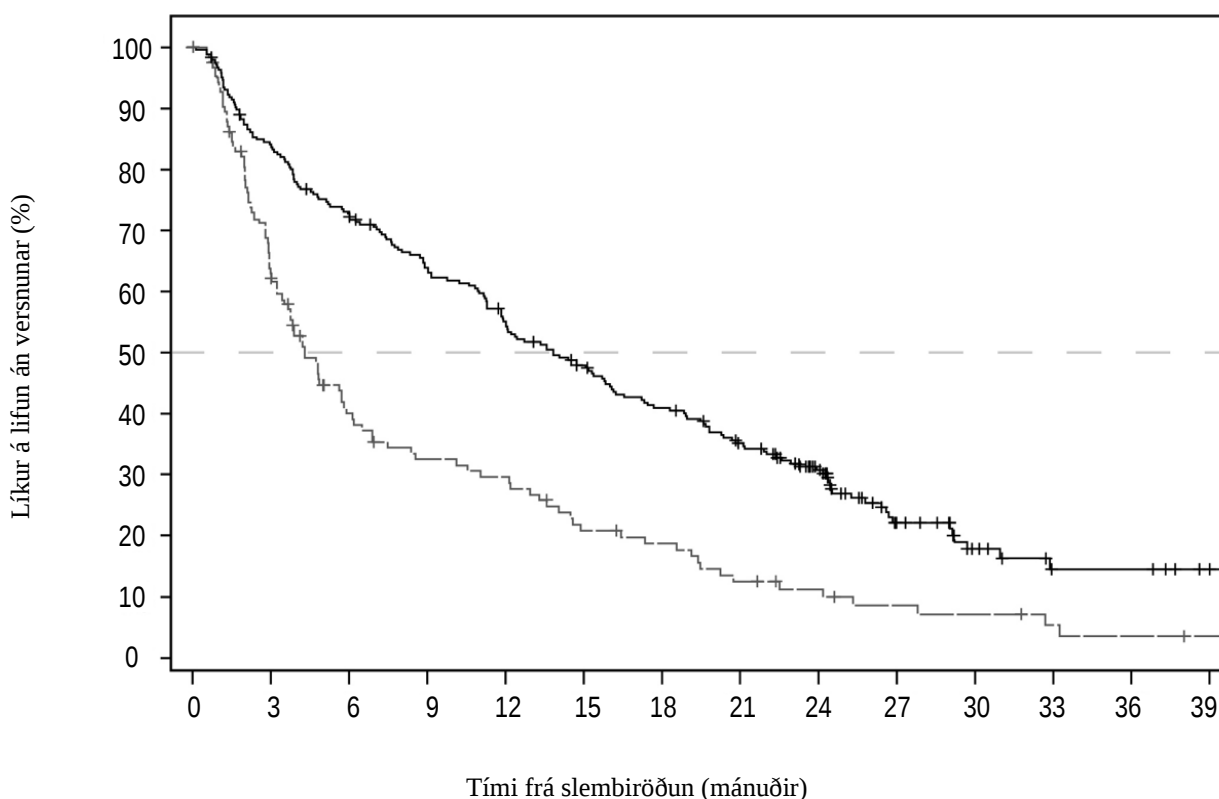
^a Kaplan-Meier mat.

^b Samkvæmt lagskiptu einbreytu Cox áhættulíkani.

^c Tvíhliða Wald öryggisbil.

^d MRD neikvæð staða var skilgreint sem hlutfall allra ITT sjúklinga sem náðu CR eða strangri CR og eru MRD neikvæðir hvenær sem er innan 3 mánaða áður en CR eða strangri CR er náð fram að sjúkdómsversnun eða dauðsfalli. Byggt á greinimörkum 10⁻⁵ með því að nota ClonoSEQ, NGS greiningu.

Mynd 1. Kaplan-Meier graf fyrir lifun án versnunar samkvæmt mati IRC á rannsókn KarMMA-3 (meðferðarþýði)



Fjöldi einstaklinga í hættu

— Abecma

254 206 177 153 131 111 94 77 54 25 14 7 7 2

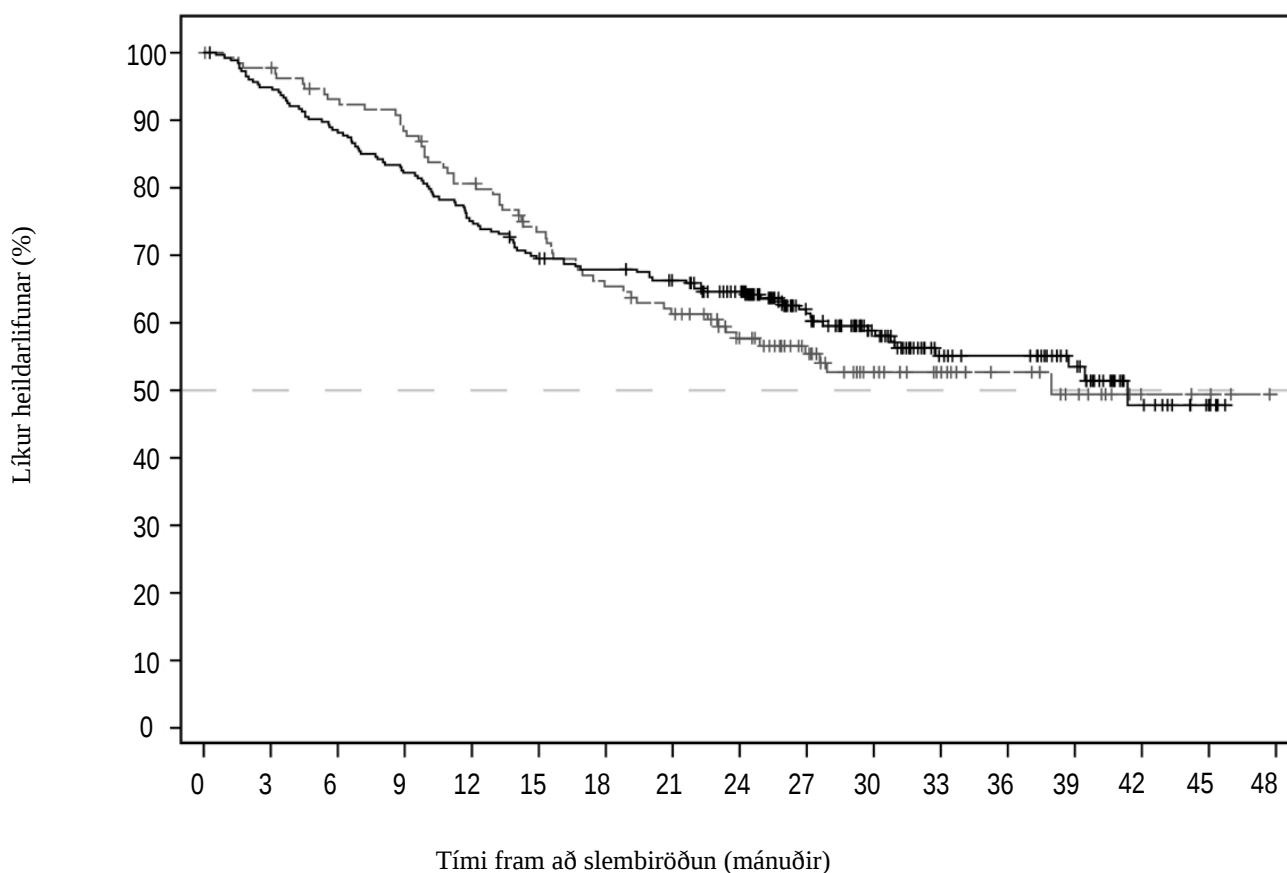
- - - Hefðbundin meðferð

132 76 43 34 31 21 18 12 9 6 5 3 2 1

Þegar lokagreiningin á PFS var gerð var 74% áformaðra tilvika OS náð. Sjúklingum sem fengu hefðbundna meðferð var leyft að fá Abecma eftir staðfesta sjúkdómsversnun, því er truflandi þáttur varðandi OS upplýsingar hjá 74 (56,1%) sjúklingum í hópnum sem fékk hefðbundna meðferð og fengu Abecma sem næstu meðferð. Miðgildi OS fyrir Abecma var 41,4 mánuðir (95% CI: 30,9; NR) og 37,9 mánuðir fyrir hefðbundna meðferð (95% CI: 23,4; NR); HR = 1,01 (95% CI: 0,73; 1,40). Mynd 2 sýnir Kaplan-Meier graf fyrir OS hjá þeim sem til stóð að meðhöndla (ekki leiðrétt fyrir víxlun).

Samanborið við hefðbundna meðferð (9/132; 6,8%) lést hærra hlutfall sjúklinga innan 6 mánaða frá slembiröðun í Abecma hópnum (30/254; 11,8%). Af 30 sjúklingum sem létust snemma í Abecma hópnum höfðu 17 sjúklingar aldrei fengið meðferð með Abecma og 13 af þessum 17 létust vegna sjúkdómsversnunar (sjá kafla 4.4 um hraðversnandi sjúkdóm). Áhættuþættir eins og hááhættu frumurfðafræðileg frávik, R-ISS stig III, plasmafrumuæxli utan beinmergs eða mikil æxlisbyrði (sjá kafla 4.4 um hraðversnandi sjúkdóm) tengjast meiri hættu á snemmkomnu dauðsfalli.

Mynd 2. Kaplan-Meier graf fyrir heildarlífun samkvæmt mati IRC í rannsókn KarMMA-3 (meðferðarþýði)



Fjöldi einstaklinga í hættu

—	Abecma																
	254	240	223	208	190	175	169	161	143	103	75	48	44	30	13	4	0
- - -	Hefðbundin meðferð																
	132	128	120	114	103	91	81	75	59	45	32	24	18	11	4	3	0

KarMMA

KarMMA var opin, einarma fjölsetra rannsókn þar sem lagt var mat á verkun og öryggi Abecma hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið og þrálátt mergæxli sem höfðu fengið að minnsta kosti 3 krabbameinsmeðferðir þ.m.t. ónæmistemprandi meðferð, próteasómhemil og and-CD38 mótefni og seinasta meðferð hafði brugðist. Sjúklingar með mergæxli í miðtaugakerfi með 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 með sögu um miðtaugakerfissjúkdóma (svo sem flog), ófullnægjandi lifrar-, nýrna-, beinmergs-, hjarta-, eða lungnastarfsemi eða voru á áframhaldandi meðferð með ónæmisbælandi lyfjum, voru útilokaðir frá rannsókninni.

Rannsóknin samanstóð af undirbúningsmeðferð (skimun, hvítfrumuskiljun og brúarmeðferð [ef þörf var á]); meðferð (eitilfrumueyðandi 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 var lengra. Tímabil eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferðar var ein 3 daga lota af cyclofosfamíði (300 mg/m² innrennsli í bláæð daglega í 3 daga) og fludarabin (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 hugsanlegu boðefnafári og eiturverkunum á taugar.

Af þeim 140 sjúklingum sem voru skráðir til þátttöku (þ.e. gengust undir hvítfrumuskiljun), fengu 128 sjúklingar Abecma innrennsli. Af 140 sjúklingum var aðeins einn sem ekki fékk lyfið þar

sem framleiðsla brást. Ellefu aðrir sjúklingar fengu ekki meðferð með Abecma vegna ákvörðunar læknis (n = 3), úrsögn úr rannsókn (n = 4), aukaverkana (n = 1), versnandi sjúkdóms (n = 1) eða dauðsfalls (n = 2) áður en gefa átti Abecma.

Sjúkdómshemlandi krabbameinsmeðferð (brúunarmeðferð) var heimiluð milli skiljunar og eitilfrumueyðingar þar sem síðasti skammturinn var gefinn að minnsta kosti 14 dögum áður en eitilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferð hófst. Af 128 sjúklingum sem fengu Abecma fengu flestir sjúklinganna (87,5%) sjúkdómshamlandi krabbameinsmeðferð samkvæmt ákvörðun rannsakanda.

Markskammtarnir í klínísku rannsókninni voru 150, 300 eða 450×10^6 CAR-jákvæðar T-frumur í hverju innrennsli. Heimilað skammtabil var 150 til 540×10^6 CAR-jákvæðar T-frumur. Tafla 6 hér á eftir sýnir markskammtana í klínísku rannsókninni samkvæmt heildarmagni CAR-jákvæðra T-frumna og samsvarandi skammtabil fyrir gefinn skammt, sem skilgreindur er sem CAR-jákvæðar lífvænar T-frumur.

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

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

Í töflu 7 er samantekt á einkennum sjúklings og sjúkdóms við upphaf rannsóknarinnar hjá hópnum sem var skráður til þátttöku og var meðhöndlaður í rannsókninni.

Tafla 7. Lýðfræðileg einkenni og sjúkdómseinkenni hjá rannsóknarhópi við upphaf rannsóknar - KarMMA rannsókn

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)

Einkenni	Heildarfjöldi þátttakenda (N = 140)	Heildarfjöldi meðhöndlaðra (N = 128)
Fyrri stofnfrumuígræðsla, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Mikil frumuferðafræðileg áhætta við upphaf^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Uppfært ISS stig við upphaf (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^e, miðgildi (lág., hárm.)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Þrefalt bakslag^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Úthreinsun kreatíníns (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)

hárm. = 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 Frumuferðafræðileg frávík við upphaf byggðist á upphaflegum frumuferðafræðilegum eiginleikum frá meginrannsóknarstofunni. Ef meginrannsóknarstofan var ekki tiltæk eða óþekkt, var stuðst við frumuferðafræðilega 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, frumuferðafræðileg frávík og laktat dehydógenasa í sermi.

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

^f Þrefalt bakslag er skilgreint sem bakslag við meðferð með ónæmistemprandi lyfi, próteasómhemli og and-CD38 mótefni.

Miðgildi tímans frá hvítfrumuskiljun og þar til lyfið var tiltækt 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 heildarsvörunarhlutfalli (ORR), tíðni fullrar svörunar (CR) og lengd svörunar (DoR) samkvæmt mati óháðrar nefndar. Aðrir endapunktur verkunar voru m.a. lágmarksleifar sjúkdóms (MRD) samkvæmt raðgreiningu (NGS).

Niðurstöður verkunar fyrir markskammta í klínísku rannsókninni (150 til 450×10^6 CAR-jákvæðar T-frumur) eru í töflu 8. Miðgildi eftirfylgni var 19,9 mánuðir fyrir alla sjúklinga sem fengu meðferð með Abecma.

Tafla 8.

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 til 450 × 10 ⁶ (N = 128)
Heildarsvörunarhlutfall (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., hárm.	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 = blendingsvakaviðtaki; CI = öryggisbil; CR = full svörun; MRD = lágmarksleifar sjúkdóms; NE = ekki hægt að meta; PR = hlutasvörun; sCR = ströng full svörun; VGPR = mjög góð hlutasvörun.

^a Allir sjúklingar sem gengust undir hvítfrumuskiljun.

^b 150 × 10⁶ CAR-jákvæði T-frumuskammturinn er ekki hluti af samþykktu skammtabili.

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

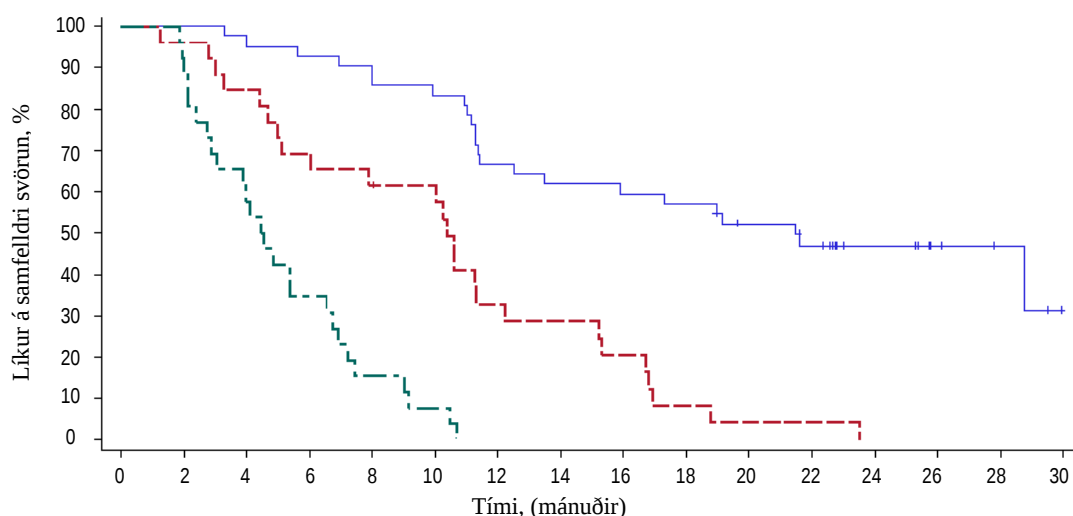
^d Byggt á þröskuldi 10⁻⁵ með næstu kynslóðar raðgreiningu. Clopper-Pearson nákvæmt öryggisbil er notað fyrir 95% öryggisbil fyrir hundraðshlutfall af MRD neikvæðni bæði fyrir einstök markskammtastig og meðhöndlaða þátttakendur.

^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 samþykktu skammtabili.

Kaplan-Meier graf fyrir lengd svörunar samkvæmt bestu heildarsvörun er sýnt á mynd 3.

Mynd 3. Kaplan-Meier graf fyrir lengd svörunar byggt á mati óháðrar nefndar (IRC) samkvæmt viðmiðum IMWG eftir bestu heildarsvörun (þátttakendur meðhöndlaðir með Abecma - KarMMa rannsókn)



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 = öryggisbil; IMWG = International Myeloma Working Group; NE = ekki hægt að meta. Tveir sjúklingar sem fengu skammtinn 150×10^6 CAR-jákvæðar T-frumur, sem er ekki hluti af samþykktu skammtabili, eru teknir með í mynd 3.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum á Abecma voru 163 (39,9%) sjúklingar 65 ára eða eldri og 17 (4,2%) voru 75 ára eða eldri. Enginn klínískt mikilvægur munur var á öryggi eða verkun 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).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir innrennsli Abecma, fjölga CAR-jákvæðar T-frumur sér síðan með hröðum veldisvexti og í kjölfarið tveggja þrepa veldisfall (bi-exponential decline). Miðgildi tíma hámarksfjölgunar í útæðablóði (T_{max}) kom fram 11 dögum 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). Hjá sjúklingum sem fengu Abecma í KarMMa-3 rannsókninni var miðgildi C_{max} hjá þeim sem sýndu svörun ($N = 180$) u.þ.b. 5,4 falt hærra en samsvarandi gildi hjá þeim sem sýndu ekki svörun ($N = 40$). Miðgildi $AUC_{0-28\text{dagar}}$ hjá þeim sem sýndu svörun ($N = 180$) var u.þ.b. 5,5 falt hærra en hjá þeim sem sýndu ekki svörun ($N = 38$). Hjá sjúklingum sem fengu Abecma í KarMMa rannsókninni var miðgildi C_{max} hjá þeim sem sýndu svörun ($N = 93$) u.þ.b. 4,5 falt hærra en samsvarandi gildi hjá þeim sem

sýndu ekki svörun (N = 34). Miðgildi $AUC_{0-28\text{dagar}}$ hjá sjúklingum sem sýndu svörun (N = 93) var u.þ.b. 5,5 falt hærri en hjá þeim sem sýndu ekki svörun (N = 32).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

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

Áhrif aldurs, þyngdar, kyns eða kynþáttar

Aldur (á bilinu: 30 til 81 árs) hafði engin áhrif á breytur Abecma fyrir frumufjölgun. Lyfjahvörf Abecma hjá sjúklingum sem eru yngri en 18 ára hafa ekki verið metin.

Meiri frumufjölgun var hjá léttari sjúklingum. Vegna mikils breytileika á lyfjahvörfum frumufjölgunar eru heildaráhrif þyngdar á breytur Abecma fyrir frumufjölgun ekki talin hafa klíniska þýðingu.

Kyn hafði engin áhrif á breytur frumufjölgunar Abecma.

Kynþáttur og uppruni hafði engin marktæk áhrif á breytur frumufjölgunar Abecma.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Abecma samanstendur af breyttum T-frumum úr mönnum og því eru engar dæmigerðar *in vitro* prófanir, *ex vivo* líkön eða *in vivo* líkön sem geta með nákvæmum hætti gert grein fyrir eiturefnafræðilegum eiginleikum þessa lyfs sem unnið er úr mönnum. Því voru hefðbundnar eiturefnafræðilegar rannsóknir sem gerðar eru við lyfjaþróun ekki framkvæmdar. Greining á eiturverkunum á erfðaeefni og krabbameinsvaldandi áhrifum voru ekki gerðar.

In vitro rannsóknir á frumufjölgun frá heilbrigðum gjöfum og sjúklingum sýndu engin merki um ummyndun og/eða ódauðleika og enga tilhneigingu á innskoti nálægt genum sem varða T-frumur í Abecma.

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 (inniheldur dímetýlsúlfoxíð)

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 Geymslupól

1 ár.

Innrennsli úr hverjum poka verður að hefjast 1 klst. frá því að þíðing hefst. Eftir þíðingu á að geyma það magn lyfsins sem ætlað er til innrennslis við stofuhita (20 °C - 25 °C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Abecma verður að geyma í gufufasa fljótandi köfnunarefnis (≤ -130 °C) og verður að haldast frosið þar til sjúklingurinn er tilbúinn til meðferðar, til að tryggja að lífvænar frumur séu til staðar fyrir lyfjagjöf sjúklingsins. Ekki má frysta þiðið lyf aftur.

Geymsluskilyrði eftir þíðingu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

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

Hverjum frystipoka er pakkað í sér málmhulstur.

Einn stakur meðferðarskammtur samanstendur af einum eða fleiri innrennslispokum af sömu stærð og innihalda sama magn.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

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

Flytja verður Abecma innan aðstöðunnar í lokuðum, óbrjótanlegum og þéttum ílátum.

Þetta lyf inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Abecma verða að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (klæðast hönskum og hlífðargleraugum) til að forðast hugsanlega dreifingu smitsjúkdóma.

Undirbúningur fyrir lyfjagjöf

Áður en Abecma er gefið með innrennsli verður að staðfesta að auðkenni sjúklings samsvari einkvæmum sjúklingaupplýsingum á málmhulstri Abecma, innrennslispokanum og vottorðinu um losun til innrennslis. Abecma innrennslispoka má ekki fjarlægja úr málmhulstri ef upplýsingarnar á umbúðum lyfsins samsvara ekki auðkenni sjúklings. Hafa verður tafarlaust samband við fyrirtækið ef eitthvert misræmi er á milli merkimiðanna og auðkenni sjúklings.

Ef fleiri en einn innrennslispoki fyrir meðferð hefur borist, skal þíða einn innrennslispoka í einu. Samstillta þarf tímasetningu þíðingar og innrennslis Abecma. Staðfesta skal upphafstíma innrennslis 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 skemmdur eða leka má ekki nota hann og honum á að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í 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 losa sýnilega frumukekki. Litlir frumukekkir gætu enn verið til staðar í Abecma. Ekki þvo, skilja og/eða endurdreifa Abecma innihaldi í nýrri lausn fyrir innrennsli.

- Abecma innrennslispokinn er vafinn inn í gegnsæjan plasthólk sem er brotinn niður að bakhlið innrennslispokans. Fjarlægð innrennslispokann varlega úr plasthólknum með því að opna hann á bakhliðinni svo hægt sé að ná í innrennslispokann. Takið innrennslispokann úr plasthólknum.

Lyfjagjöf

- Undirbúið slönguna úr innrennslissettinu með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn fyrir innrennsli. Nota skal innrennslissett með síu (síu sem er ekki hvítfrumueyðandi með gatastærð á bilinu 170 til 260 µm) fyrir lyf sem búið er að þíða.
- Innrennsli Abecma skal hefjast innan við 1 klst. frá því þíðing hófst eins fljótt og þyngdarflæði (*gravity flow*) leyfir.
- Þegar allt innihald innrennslispokans hefur verið gefið á að skola slöngurnar, þar með talið síuna, með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi lausn með sama innrennslishraða til að tryggja að eins margar frumur og mögulegt er hafi verið gefnar sjúklingnum með innrennsli.
- Fylgið sama ferli fyrir alla innrennslispoka sem á eftir fylgja fyrir auðkenndan sjúkling.

Ráðstafanir sem þarf að gera ef útsetning verður fyrir slysi

Ef útsetning verður fyrir slysi skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum. Vinnuflöt og efni sem hugsanlega hafa komist í snertingu við Abecma verður að hreinsa með viðeigandi sótthreinsiefni.

Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

Ónotað lyf og allt efni sem hefur verið í snertingu við Abecma (fastur og fljótandi úrgangur) verður að meðhöndla og farga sem hugsanlega smitandi úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum.

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.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 08. júní 2023.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://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**

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

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. AÐRAR 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 lyfjavefðáttinni.

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 lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Lykilatriði:

Aðgengi að tocilizumabi og skilyrði sem meðferðarstöð þarf að uppfylla samkvæmt stýrði dreifingaráætlun

Markaðsleyfishafi tryggir að sjúkrahús og tengdar stofnanir sem dreifa Abecma uppfylli skilyrði í samræmi við umsamda dreifingaráætlun með því að:

- tryggja tafarlausan aðgang að einum skammti af tocilizumabi fyrir hvern sjúkling fyrir innrennsli Abecma. Meðferðarstöðin verður að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizumabi innan 8 klst. frá síðasta skammti. Í einstökum tilfellum þar sem tocilizumab er ekki fánlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, þarf að tryggja að sambærilegar viðeigandi aðgerðir vegna boðefnafárs í stað tocilizumabs séu tiltækar á staðnum.
- heilbrigðisstarfsmenn sem koma að meðferð sjúklings hafi lokið fræðsluáætluninni.

Fræðsluáætlun

Fyrir markaðssetningu Abecma í hverju aðildarríki eiga markaðsleyfishafi og yfirvöld í viðkomandi landi að koma sér saman um innihald og framsetningu fræðsluefnisins.

Fræðsluáætlun fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Allir heilbrigðisstarfsmenn sem vænta má að ávísi, afgreiði og gefi Abecma eiga að fá leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn sem innihalda upplýsingar um:

- greiningu á boðefnafári og alvarlegum aukaverkunum á taugar, þ.m.t. ICANS;
- meðferð við boðefnafári og alvarlegum aukaverkunum á taugar, þ.m.t. ICANS;
- fullnægjandi eftirlit með boðefnafári og alvarlegum aukaverkunum á taugar, þ.m.t. ICANS;
- að koma öllum viðeigandi upplýsingum til sjúklunga;
- að tryggja eigi að einn skammtur af tocilizumabi fyrir hvern sjúkling verði tiltækur á staðnum fyrir innrennsli Abecma. Meðferðarstöðin verður að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizumabi innan 8 klst. frá síðasta skammti. Í einstökum tilfellum þar sem tocilizumab er ekki fánlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, þarf að tryggja að sambærilegar viðeigandi aðgerðir vegna boðefnafárs í stað tocilizumabs séu tiltækar á staðnum;
- hættu á meðferðartengdu krabbameini með uppruna í T-frumum;
- samskipti fyrir prófanir á æxlissýnum eftir myndun nýs illkynja sjúkdóms með uppruna í T-frumum.
- öryggi og verkun í langtímaeftirfylgnirannsókninni og mikilvægi þess að stuðla að slíkum rannsóknum;
- að tryggja eigi að allar aukaverkanir séu tilkynntar á fullnægjandi og viðeigandi hátt;
- að tryggja eigi að nákvæmar upplýsingar um afþíðingarferlið liggi fyrir.

Fræðsluáætlun fyrir sjúkling

Afhenda á öllum sjúklingum sem fá Abecma öryggiskort sjúklings sem inniheldur eftirfarandi lykilupplýsingar:

- hættu á boðefnafári og alvarlegum aukaverkunum á taugar í tengslum við Abecma;
- nauðsyn þess að tilkynna meðferðarlækninum samstundis um einkenni sem grunur leikur á að tengist boðefnafári og eiturvekunum á taugar;
- nauðsyn þess að halda sig í grennd við staðinn þar sem Abecma var gefið í að minnsta kosti 2 vikur eftir innrennsli Abecma;
- nauðsyn þess að hafa öryggiskort sjúklings ávallt meðferðis;
- áminningu fyrir sjúklinga um að sýna öllum heilbrigðisstarfsmönnum öryggiskort sjúklings, þ.m.t. þegar um bráðatilvik er að ræða og upplýsingar til heilbrigðisstarfsmanna um að sjúklingurinn hafi fengið Abecma;
- reiti til að skrá samskiptaupplýsingar læknisins sem ávísar lyfinu og lotunúmer lyfsins.

- **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 tvær meðferðir, þ.m.t. ónæmistemprandi meðferð, meðferð með próteasómhemli og and-CD38 mótefni og sýnt var fram á sjúkdómsversnun við síðustu meðferð, skal markaðsleyfishafi framkvæma og leggja fram niðurstöður úr framsýnni rannsókn byggðri á upplýsingum úr skrá samkvæmt samþykkttri rannsóknaráætlun.	Milligreiningarskýrslur skal leggja fram samkvæmt áætlun um áhættustjórnun Lokaskýrsla: Q1 2043

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRA ÍLÁT (MÁL MHULSTUR)

1. HEITI LYFS

Abecma 260 - 500 × 10⁶ frumur innrennslislyf, ördreifa
idecabtagene vicleucel (CAR+ lífvænar 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 × 10⁶ CAR+ lífvænar T-frumur.

3. HJÁL PAREFNI

Inniheldur einnig: Cryostor CS10 (inniheldur dímetýlsúlfoxíð), natriumklóríð, natriumglúkónat, natriumasetat 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 hvítfrumueyðandi síu.
Staðfestið ætlaðan viðtakanda og lyf á réttan hátt.

6. SÉRSTÖK VARNÁÐARORÐ 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 VARNÁÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Eingöngu til samgena notkunar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í frysti í gufufasa fljótandi köfnunarefnis ($\leq -130\text{ °C}$).
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 blóðfrumur úr mönnum.
Ónotuðu lyfi eða úrgangi verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs úr efni sem á uppruna sinn í 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:

Eiginnafrn:

Kenninafrn:

Fæðingardagur sjúklings:

Aph Auðkennisnr./DIN:

JOIN:

Lot:

Auðkennisnr. 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+ lífvænar 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+ lífvænar T-frumur.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig: Cryostor CS10 (inniheldur dímetýlsúlfoxíð), 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 hvítfrumueyðandi 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

Eingöngu til samgena notkunar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í frysti í gufufasa fljótandi köfnunarefnis ($\leq -130\text{ °C}$).
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 blóðfrumur úr mönnum.
Ónotuðu lyfi eða úrgangi verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs úr efni sem á uppruna sinn í 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:**

Eiginnafrn:
Kenninafrn:
Fæðingardagur sjúklings:
Aph Auðkennisnr./DIN:
JOIN:
Lot:
Auðkennisnr. 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 - MERKIMIÐI MEÐ AUÐKENNAKEDJU
--

1. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS
--

SEC:

Eiginnafn:

Kenninafn:

Fæðingardagur sjúklings:

Aph auðkennisnr./DIN:

JOIN:

Fyrningardagsetning:

Auðkennisnr. poka:

**UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á VOTTORÐI UM LOSUN TIL
INNRENNSLIS (RfIC) SEM FYLGIR MEÐ HVERRI SENDINGU FYRIR EINN SJÚKLING**

1. HEITI LYFS

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

Auðkennisnr. poka fyrir gjöf	Raunverulegt fyllingarrúmmál (ml)*	Fjöldi CAR+ lífvænna T-frumna í hverjum poka
Auðkennisnr. poka:		
Auðkennisnr. poka: ☐ N/A		
Auðkennisnr. poka: ☐ N/A		
Auðkennisnr. poka: ☐ N/A		
Auðkennisnr. poka: ☐ N/A		
Auðkennisnr. poka: ☐ N/A		
Auðkennisnr. poka: ☐ N/A		
Auðkennisnr. poka: ☐ N/A		
Heildarfjöldi poka fyrir gjöf	Heildarrúmmál skammta	Skammtur (heildarfjöldi CAR+ lífvænna 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

GEYMA SKAL SKJALIÐ OG Hafa það aðgengilegt þegar gjöf abecma er undirbúin

Eingöngu 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:	
Hlutfall lífvænna frumna:	

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

Þetta lyf inniheldur blóðfrumur úr mönnum.

Ónotuðu lyfi eða úrgangi verður að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun úrgangs úr efni sem á uppruna sinn í mönnum.

9. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Upplýsingar um sjúkling

Eiginnafn:		Kenninafn:	
Fæðingardagur:		Lotunúmer:	
JOIN:		Land:	
APH Auðkennisnr./DIN:			
SEC:			

10. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Bristol-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 innrennslislyf, ördreifa idecabtagene vicleucel (CAR+ lífvænar 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.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Læknirinn afhendir þér öryggiskort fyrir sjúkling. Lestu það vandlega og fylgdu leiðbeiningunum sem koma þar fram.
- Þegar þú ferð til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins eða ef þú ferð á sjúkrahús áttu alltaf að sýna öryggiskortið.
- Látið lækninn 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. Pakkningar 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.
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverjum af innihaldsefnum lyfjanna sem þú færð sem hluta af eítílfrumueyðandi 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.
- þú ert með lágan blóðþrýsting.
- þú hefur fengið stofnfrumuígræðslu á síðastliðnum 4 mánuðum.
- þú ert með einkenni hýsilsóttar. Þetta gerist þegar ígræddar frumur ráðast á líkamann og valda einkennum eins og útbrotum, ógleði, uppköstum, niðurgangi og blóðugum hægðum.
- þú ert með sýkingu. Veitt verður meðferð við sýkingunni áður en þú færð Abecma.
- þú tekur eftir því að einkenni krabbameinsins versni. Í tilfelli mergæxlis gæti þetta falið í sér hita, slappleika, beinverki, þyngdartap af óútskýrðum orsökum.
- þú hefur fengið cytómegalóveirusýkingu (CMV), lifrabólgu B eða C eða HIV sýkingu.
- 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.

Sjúklingar sem fá meðferð með Abecma geta fengið aðra tegund af krabbameini. Tilkynnt hefur verið um sjúklinga sem fengu krabbamein, sem byrjar í tegund hvíttra blóðkorna er kallast T-frumur, eftir meðferð með Abecma og skyldum lyfjum. Talaðu við lækinn ef þú finnur fyrir stækkuðum kirtlum (eítlum) eða breytingar verða í húð svo sem ný útbrot eða hnútar.

Próf og skoðanir

Áður en þú færð Abecma mun lækinn:

- 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, lifrabólgu B, lifrabólgu C eða HIV sýkingu.

Eftir að þér hefur verið gefið Abecma

- Það eru alvarlegar aukaverkanir sem þú þarft að láta lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita af tafarlaust og gætu krafist bráðrar lækni meðferðar. Sjá alvarlegar aukaverkanir í kafla 4.
- Læknirinn fylgist með fjölda blóðkorna með reglulegu millibili þar sem blóðkornum getur fækkað.
- Haltu þig í grennd við meðferðarstöðina þar sem þú fékkst Abecma í að minnsta kosti 2 vikur. Læknirinn gæti mælt með lengri tíma til að tryggja að umönnunin sem þú færð eftir meðferðina mæti þörfum þínum. Sjá kafla 3 og 4.
- Ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

Börn og unglingar

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

Notkun annarra lyfja samhliða Abecma

Látið lækinn 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 lækinn eða hjúkrunarfræðing vita áður en Abecma er gefið 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 eitlifrumeýðandi krabbameinslyfjameðferð) til að undirbúa líkamann fyrir Abecma.
- meðan á meðferð með Abecma stendur.
- að meðferð lokinni þegar ónæmiskerfið er enn að jafna sig.

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

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, 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 tekur 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 4 vikur eftir að meðferð líkur eða þar til lækinn segir þér að þú hafir náð þér að fullu. Abecma getur valdið syfju, rugli eða krampa (flogum). Lækinn kann að ráðleggja þér að bíða lengur með akstur, eftir því hverjar þarfar þínar eru.

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

- Lækinn mun taka blóð hjá þér með slöngu (aðalegg) í æð. Sum hvítu blóðkornanna eru aðskilin frá blóðinu og því blóði sem eftir er er dælt aftur í líkamann. Þetta kallast hvítfrumuskiljun og getur tekið 3 til 6 klst. Það getur þurft að endurtaka þetta ferli.
- Hvítu blóðkornin eru síðan fryst og send til framleiðslu á Abecma.

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

- Nokkrum dögum áður en meðferð með Abecma hefst færð þú stutta meðferð með krabbameinslyfjum. Þetta er til að fjarlægja þau hvítu blóðkorn sem fyrir eru.
- Stuttu áður en meðferð með Abecma hefst færð þú parasetamol 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 meðferðarstöðina þar sem þú fékkst Abecma - í að minnsta kosti 2 vikur.
- Þú munt sæta daglegu eftirliti í meðferðarstöðinni í að minnsta kosti 1 viku 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 tíma

Hringdu í lækinn eða meðferðarstöðina eins fljótt og auðið er til að panta annan tíma.

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 komið seinna fram:

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

- hiti, kuldahrollur, öndunarerfiðleikar, sundl eða vægur svimi, ógleði, höfuðverkur, hraður hjartsláttur, lágur blóðþrýstingur eða þreyta - þetta geta verið einkenni boðefnafárs, sem er alvarlegt og hugsanlega banvænt ástand.
- 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.

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

- skjálfti, máttleysi með tap á hreyfingu á annarri hlið líkamans, skjálfti, hægir hreyfingar eða stífleiki - sem geta verið einkenni parkinsonsveiki.

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- rugl, minnisörðugleikar, erfiðleikar með að tala eða hægara tal, erfiðleikar með að skilja tal, skert jafnvægi eða samhfæing, vistarfirring, minnkuð árvekni (minnkuð meðvitund) eða mikil syfja, meðvitundarleysi, óráð, flog (krampar) - sem geta verið einkenni sjúkdóms sem kallast heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (ICANS).

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
- bólgnir ökkjar, handleggir, fótleggir og andlit
- liðverkur
- svefnerfiðleikar
- lítið magn hvítra blóðkorna (daufkyrningar, hvítkorn og eitilfrumur), sem getur aukið hættu á sýkingum
- sýkingar, þ.m.t lungnabólga eða sýkingar í öndunarvegi, munni, húð, þvagfærum eða blóði, sem geta verið af völdum baktería, veira eða sveppa
- rannsóknaniðurstöður sem sýna lág gildi mótefna, sem kallast ónæmisglóbúlín (gammaglóbúlín-lækkun) sem gegna mikilvægu hlutverki í að berjast gegn sýkingum
- rannsóknaniðurstöður sem sýna lækkuð gildi kalsíums, natríums, magnesíums, kalíums, fosfats eða albúmíns, sem geta orsakað þreytu, þróttleysi í vöðvum eða krampa eða óreglulegan hjartslátt
- rannsóknaniðurstöður sem sýna aukin gildi lifrarentsímá (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
- 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.

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- tilkynnt hefur verið um aðra tegund af krabbameini sem byrjar í tegund hvítra blóðkorna er kallast T-frumur (meðferðartengt krabbamein með uppruna í T-frumum) fyrir önnur skyld lyf.

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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). 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.

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 ($\leq -130\text{ °C}$). 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.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Abecma inniheldur

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

Þetta lyf inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum.

Lýsing á útliti Abecma og pakkningastærðir

Abecma er litlaus frumuördreifa til innrennslis, sem kemur í einum eða fleiri innrennslispokum sem vafðir eru inn í gegnsæjan plasthólk sem er brotinn niður að bakhlið innrennslispokans. Hverjum innrennslispoka er pakkað í sér málmhulstur. Hver poki inniheldur 10 ml til 100 ml af frumuördreifu.

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Belgique/België/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

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

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <https://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 þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

- Flytja verður Abecma innan aðstöðunnar í lokuðum, óbrjótanlegum og þéttum umbúðum.
- Þetta lyf inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Abecma verða að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (klæðast hönskum og augnhlífum) til að forðast hugsanlega dreifingu smitsjúkdóma.

Undirbúningur fyrir lyfjagjöf

- Áður en Abecma er gefið með innrennsli verður að staðfesta að auðkenni sjúklings samsvari einkvæmum sjúklingaupplýsingum á málmhulstri Abecma, innrennslispokanum og vottorði um losun til innrennslis.
- Abecma innrennslispoka má ekki fjarlægja úr málmhulstrinu ef upplýsingarnar á umbúðum lyfsins samsvara ekki auðkenni sjúklings. Hafa verður tafarlaust samband við fyrirtækið ef eitthvert misræmi er á milli merkimiðanna og auðkenni sjúklings.
- Ef fleiri en einn innrennslispoki fyrir meðferð hefur borist, skal þíða einn innrennslispoka í einu. Samstillta þarf tímasetningu þíðingar og innrennslis Abecma. Staðfesta skal upphafstíma innrennslis 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 skemmdur eða leka má ekki nota hann og honum á að farga í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum.
- Setjið innrennslispokann innan 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 losa sýnilega frumukekki. Litlir frumukekkir gætu enn verið til staðar í Abecma. Ekki þvo, skilja og/eða endurdreifa Abecma innihaldi í nýrri lausn fyrir innrennsli.
- Abecma innrennslispokinn er vafinn inn í gegnsæjan plasthólk sem er brotinn niður að bakhlið innrennslispokans. Fjarlægið innrennslispokann varlega úr plasthólknum með því að opna hann á bakhliðinni svo hægt sé að ná í innrennslispokann. Takið innrennslispokann úr plasthólknum.

Lyfjagjöf

- EKKI nota hvítfrumueyðandi 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 tocilizumab og neyðarbúnaður sé tiltækt áður en innrennsli er hafið og meðan á batatíma standur. Í einstökum tilfellum þar sem tocilizumab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, þarf að tryggja að sambærilegar viðeigandi aðgerðir vegna boðefnafárs í stað tocilizumabs séu tiltækar á staðnum.
- Það getur hugsast að miðlægir bláæðaleggir séu notaðir við innrennsli Abecma og mælt er með því fyrir sjúklinga með slæmt útlægt aðgengi.
- Áður en lyfið er gefið verður að staðfesta að auðkenni sjúklings samsvari einkvæmum sjúklingaupplýsingum á Abecma innrennslispokanum og meðfylgjandi skjölum. Einnig verður að staðfesta heildarfjölda innrennslispoka sem á að gefa með sértæku sjúklingaupplýsingum á vottorði um losun til innrennslis (RFIC).
- Undirbúið slönguna úr innrennslissettinu með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn fyrir innrennsli. Nota skal innrennslissett með síu (síu sem er ekki hvítfrumueyðandi með gatastærð á bilinu 170 til 260 µm) fyrir lyf sem búið er að þíða.
- Innrennsli Abecma skal hefjast innan við 1 klst. frá því þíðing hófst eins fljótt og þyngdarflæði (*gravity flow*) leyfir.
- Þegar allt innihald innrennslispokans hefur verið gefið á að skola slöngurnar, þar með talið síuna, með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn með sama innrennslishraða til að tryggja að eins margar frumur og mögulegt er hafi verið gefnar sjúklingnum með innrennsli.
- Fylgið sama ferli fyrir alla innrennslispoka sem á eftir fylgja fyrir auðkenndan sjúkling.

Ráðstafanir sem þarf að gera ef útsetning verður fyrir slysni

- Ef útsetning verður fyrir slysni skal fylgja staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum. Vinnuflöt og efni sem hugsanlega hafa komist í snertingu við Abecma verður að hreinsa með viðeigandi sótthreinsiefni.

Varúðarráðstafanir við förgun lyfsins

- Ónotað lyf og allt efni sem hefur verið í snertingu við Abecma (fastan og fljótandi úrgang) verður að meðhöndla og farga sem hugsanlega smitandi úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun efnis sem á uppruna sinn í mönnum.