

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ABECMA® 260–500 × 10⁶ Zellen Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Abecma (Idecabtagen vicleucel) ist eine genetisch modifizierte, autologe Immuntherapie, bestehend aus humanen T-Zellen, die mit einem lentiviralen Vektor (LVV) transduziert wurden, der für einen chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, welcher das B-Zell-Reifungsantigen erkennt.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder patientenspezifische Infusionsbeutel von Abecma enthält die Idecabtagen vicleucel-Zelldispersion in einer chargenabhängigen Konzentration an autologen T-Zellen, die genetisch modifiziert wurden, um einen gegen BCMA gerichteten chimären Antigenrezeptor zu exprimieren (lebensfähige CAR-positive T-Zellen). Das Endprodukt ist in einem oder mehreren Infusionsbeutel(n) verpackt und beinhaltet eine Zeldispersion von 260 bis 500 × 10⁶ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen.

Jeder Infusionsbeutel enthält 10–30 ml, 30–70 ml oder 55–100 ml Infusionsdispersion.

Die zelluläre Zusammensetzung und die finale Zellzahl variieren zwischen den patientenindividuellen Chargen. Zusätzlich zu T-Zellen können natürliche Killerzellen (NK-Zellen) vorhanden sein. Die Information bezüglich der Anzahl von lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen/Beutel ist im Infusionsfreigabe-Zertifikat („release for infusion certificate“, RfIC) dargelegt, welches sich im Deckel des Gasphase-Versandbehälters befindet.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält 5 % Dimethylsulfoxid (DMSO), bis zu 752 mg Natrium und bis zu 274 mg Kalium pro Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionsdispersion.

Eine farblose Dispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Abecma ist indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines

Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Abecma muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden.

Die Abecma-Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und das in der Anwendung von Abecma und im Management von Patienten, die mit Abecma behandelt werden, geschult ist.

Vor der Infusion von Abecma müssen mindestens eine Dosis Tocilizumab zur Anwendung bei Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) sowie eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Katalog zu Lieferengpässen (*shortages catalogue*) der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, müssen vor der Infusion geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung des CRS anstelle von Tocilizumab zur Verfügung stehen.

Dosierung

Abecma ist nur zur autologen Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4). Die Herstellung und Freigabe von Abecma dauern üblicherweise etwa 4–5 Wochen.

Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, welche eine Dispersion von lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen in einem oder mehreren Infusionsbeuteln umfasst. Die Zieldosis beträgt 420 × 10⁶ lebensfähige CAR-positive T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 260 bis 500 × 10⁶ lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen. Weitere Informationen zur Dosis enthält das beiliegende Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC).

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)

Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, bestehend aus Cyclophosphamid 300 mg/m² intravenös (i. v.) und Fludarabin 30 mg/m² i. v., soll über 3 Tage verabreicht werden. Für Informationen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion siehe die Fachinformationen von Cyclophosphamid und Fludarabin.

Abecma ist 2 Tage bis maximal 9 Tage nach Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, zu verabreichen. Die Verfügbarkeit von Abecma muss vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bestätigt sein. Bei einer Verzögerung von mehr als 4 Wochen zwischen dem Abschluss der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Infusion sollte der Patient vor Erhalt von Abecma erneut mit einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion behandelt werden.

Prämedikation

Um das Risiko von Infusionsreaktionen zu minimieren, sollte der Patient etwa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Abecma mit Paracetamol (500 bis 1.000 mg oral) und Diphenhydramin (12,5 mg i. v. oder 25 bis 50 mg oral) oder einem anderen H1-Antihistaminikum vorbehandelt werden.

Die prophylaktische Anwendung von systemischen Kortikosteroiden ist zu vermeiden, da die Anwendung die Aktivität von Abecma beeinträchtigen kann. Therapeutische Dosen von Kortikosteroiden sollten 72 Stunden vor Beginn der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und nach der Abecma-Infusion vermieden werden, außer zur Behandlung von CRS, neurologischen Toxizitäten und anderen lebensbedrohlichen Notfällen (siehe Abschnitt 4.4).

Klinische Beurteilung vor der Infusion

Die Behandlung mit Abecma sollte bei gewissen Risikopatienten aufgeschoben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Überwachung nach der Infusion

- Die Patienten sollten für die ersten 10 Tage nach der Infusion durch das qualifizierte Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome eines CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden.
- Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.
- Die Patienten sollten angewiesen werden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV)

Es liegt keine klinische Erfahrung bei Patienten mit aktiver HIV-, HBV- oder HCV-Infektion vor. Ein Screening auf HBV-, aktive HIV- und aktive HCV-Infektionen muss vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung durchgeführt werden. Leukapherese-Material von Patienten mit aktiver HIV- oder aktiver HCV-Infektion wird für die Abecma-Herstellung nicht akzeptiert (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abecma bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Abecma ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Anwendung

- Verwenden Sie KEINEN leukozytendepletierenden Filter.
- Stellen Sie sicher, dass Tocilizumab oder – in dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Katalog zu Lieferengpässen der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt

ist, nicht verfügbar ist – geeignete alternative Behandlungen und die Notfallausrüstung vor der Infusion und während der Erholungsphase zur Verfügung stehen.

- Ein zentralvenöser Zugang kann für die Infusion von Abecma verwendet werden und wird bei Patienten mit schlechtem peripherem Zugang empfohlen.
- Bestätigen Sie, dass die Identität des Patienten mit den Patientenidentifikatoren auf dem Abecma-Infusionsbeutel übereinstimmt.

Hinweise zur Vorbereitung, Anwendung, versehentlichen Exposition und Entsorgung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion müssen berücksichtigt werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Die Vorschriften zur Rückverfolgbarkeit eines zellbasierten Arzneimittels für neuartige Therapien müssen angewendet werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Produktes aufbewahrt werden.

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Aufgrund der Risiken, die mit der Abecma-Behandlung verbunden sind, sollte die Infusion bis zu 7 Tage aufgeschoben werden, wenn einer der folgenden Befunde bei einem Patienten vorliegt:

- Nicht abgeklungene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (insbesondere pulmonale Ereignisse, kardiale Ereignisse oder Hypotonie) einschließlich jener, die nach vorangegangener Chemotherapie aufgetreten sind
- Aktive Infektionen oder entzündliche Erkrankungen (einschließlich Pneumonitis, Myokarditis oder Hepatitis)
- Aktive Graft-versus-Host-Krankheit („graft-versus-host disease“, GVHD)

Autologe Anwendung

Abecma ist ausschließlich zur autologen Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen bei anderen Patienten angewendet werden. Vor der Infusion muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den Patientenidentifikatoren auf dem Abecma-Infusionsbeutel, der Abecma-Kassette und dem Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC) übereinstimmt. Abecma darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.

Begleiterkrankung

Patienten mit aktiver Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder unzureichender Nieren-, Leber-, Lungen- oder Herzfunktion sind wahrscheinlich anfälliger für die

Folgen der nachstehend beschriebenen Nebenwirkungen und erfordern besondere Aufmerksamkeit.

Pathologie des zentralen Nervensystems

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Abecma bei Patienten mit ZNS-Beteiligung beim Myelom oder anderen vorbestehenden, klinisch relevanten Pathologien des ZNS vor.

Vorherige allogene Stammzelltransplantation

Aufgrund des potenziellen Risikos, dass Abecma GVHD verschlechtert, wird nicht empfohlen, dass Patienten innerhalb von 4 Monaten nach einer allogenen Stammzelltransplantation (SZT) Abecma erhalten. Die Leukapherese für die Abecma-Herstellung sollte mindestens 12 Wochen nach einer allogenen SZT durchgeführt werden.

Vorherige Behandlung mit einer Anti-BCMA-Therapie

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit Abecma bei Patienten vor, die zuvor eine gegen BCMA gerichtete Therapie erhielten.

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit einer erneuten Behandlung von Patienten mit einer zweiten Dosis Abecma vor. Das Ansprechen auf eine erneute Behandlung mit Abecma war unregelmäßig und von kürzerer Dauer im Vergleich zur ersten Behandlung. Bei erneut behandelten Patienten wurden darüber hinaus tödliche Verläufe beobachtet.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

CRS, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Reaktionen, traten nach der Infusion von Abecma auf. Bei nahezu allen Patienten ist zu einem gewissen Schweregrad ein CRS aufgetreten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS betrug 1 Tag (Bereich: 1 bis 12 Tage) (siehe Abschnitt 4.8).

Überwachung und Management des CRS

Ein CRS sollte anhand des klinischen Bildes identifiziert werden. Die Patienten sollten hinsichtlich anderer Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie untersucht und behandelt werden. Es wurde berichtet, dass das CRS mit Befunden von hämophagozytischer Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) assoziiert ist und die Physiologie der Syndrome sich überschneiden kann. MAS ist eine potenziell lebensbedrohliche Situation und die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen von MAS zu überwachen. Die Behandlung von MAS sollte gemäß den Leitlinien der Behandlungseinrichtung angewendet werden.

Vor der Infusion von Abecma muss eine Dosis Tocilizumab pro Patient am Behandlungszentrum vorhanden sein und zur Verabreichung zur Verfügung stehen. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von 8 Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. In dem Ausnahmefall, dass Tocilizumab aufgrund eines Lieferengpasses, der im Katalog zu Lieferengpässen der Europäischen Arzneimittel-Agentur aufgeführt ist, nicht verfügbar ist, muss das Behandlungszentrum geeignete alternative Maßnahmen zur Behandlung des CRS anstelle von Tocilizumab zur Verfügung haben. Die Patienten sollten für die ersten 10 Tage nach der Infusion von Abecma durch das qualifizierte

Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden. Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden. Den Patienten sollte geraten werden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben und unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten sollten.

Bei ersten Anzeichen eines CRS sollte eine Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen, Tocilizumab oder Tocilizumab und Kortikosteroiden eingeleitet werden, wie in Tabelle 1 angegeben. Nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden kann Abecma weiter expandieren und persistieren (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten, bei denen CRS auftritt, ist die Herz- und Organfunktion engmaschig zu überwachen, bis die Symptome abgeklungen sind. Bei einem schweren oder lebensbedrohlichen CRS sind eine intensivmedizinische Überwachung und eine supportive Therapie in Erwägung zu ziehen.

Wird bei einem CRS zusätzlich eine neurologische Toxizität vermutet, ist die neurologische Toxizität gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2 zu behandeln und die Intervention der beiden Reaktionen, entsprechend den Tabellen 1 und 2 aggressiver zu gestalten.

Eine frühzeitige Eskalation der Therapie (d. h. höhere Kortikosteroid-Dosis, alternative Anti-Zytokin-Wirkstoffe, Anti-T-Zelltherapien) ist bei Patienten mit refraktärem CRS innerhalb von 72 Stunden nach der Infusion von Abecma empfohlen, das durch anhaltendes Fieber, Endorgantoxizität (z. B. Hypoxie, Hypotonie) und/oder HLH/MAS gekennzeichnet ist und dessen Schweregrad sich innerhalb von 12 Stunden nach den Erstlinien-Interventionen nicht verbessert.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3

Neurologische Nebenwirkungen

Nach der Behandlung mit Abecma traten neurologische Toxizitäten, wie Aphasie und Enzephalopathie, die möglicherweise schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können, auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses von Neurotoxizität betrug 2 Tage (Bereich: 1 bis 10 Tage). Eine neurologische Toxizität kann gleichzeitig mit CRS, nach dem Abklingen von CRS oder ohne CRS auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Überwachung und Behandlung von neurologischen Toxizitäten

Die Patienten sollten für die ersten 10 Tage nach der Infusion von Abecma durch das qualifizierte Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizitäten überwacht werden. Im Anschluss an die ersten 10 Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden. Den Patienten sollte geraten werden, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion in der Nähe (bis zu 2 Stunden Anfahrt) des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben und unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn zu irgendeinem

Tabelle 1. Einstufung und Behandlungsleitfaden bei CRS

CRS-Schweregrad ^a	Tocilizumab	Kortikosteroide
Schweregrad 1 Symptome erfordern nur eine symptomatische Behandlung (z. B. Fieber, Übelkeit, Ermüdung, Kopfschmerzen, Myalgie, Unwohlsein).	Bei Auftreten der Symptome nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion symptomatisch behandeln. Wenn die Symptome in weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen und nicht durch unterstützende Maßnahmen allein kontrolliert werden können, Tocilizumab 8 mg/kg i. v. über 1 Stunde in Betracht ziehen (nicht mehr als 800 mg).	–
Schweregrad 2 Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen auf diese an. Sauerstoffbedarf unter 40 % FiO ₂ oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder einen Vasopressor in geringer Dosis anspricht, oder Organtoxizität Grad 2.	Tocilizumab 8 mg/kg i. v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg).	Dexamethason 10 mg i. v. alle 12 bis 24 Stunden in Betracht ziehen.
Schweregrad 3 Symptome erfordern eine aggressive Intervention und sprechen auf diese an. Fieber, Sauerstoffbedarf größer oder gleich 40 % FiO ₂ oder Hypotonie, die einen hochdosierten oder mehrere Vasopressoren erfordert, oder Organtoxizität Grad 3 oder Transaminasenanstieg Grad 4.	Tocilizumab 8 mg/kg i. v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg).	Dexamethason (z. B. 10 mg i. v. alle 12 Stunden) verabreichen.
Für Schweregrad 2 und 3: Bei ausbleibender Besserung innerhalb von 24 Stunden oder bei schneller Progression, wiederholen Sie die Anwendung von Tocilizumab und eskalieren die Dosis und Häufigkeit von Dexamethason (20 mg i. v. alle 6 bis 12 Stunden). Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein oder ist die Progression weiterhin rasch, wechseln Sie zu Methylprednisolon 2 mg/kg, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4 Mal pro Tag. Wenn Steroide eingeleitet werden, setzen Sie die Steroide für mindestens 3 Dosen fort und schleichen diese über maximal 7 Tage aus. Nach 2 Dosen Tocilizumab ziehen Sie alternative Anti-Zytokin-Wirkstoffe in Betracht. Überschreiten Sie nicht mehr als 3 Dosen Tocilizumab innerhalb von 24 Stunden oder 4 Dosen insgesamt.		
Schweregrad 4 Lebensbedrohliche Symptome. Maschinelle Beatmung, kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) erforderlich oder Organtoxizität Grad 4 (ausgenommen Transaminasenanstieg).	Tocilizumab 8 mg/kg i. v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg).	Dexamethason 20 mg i. v. alle 6 Stunden verabreichen.
Für Schweregrad 4: Nach 2 Dosen Tocilizumab ziehen Sie alternative Anti-Zytokin-Wirkstoffe in Betracht. Überschreiten Sie nicht 3 Dosen Tocilizumab innerhalb von 24 Stunden oder 4 Dosen insgesamt. Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein, ziehen Sie Methylprednisolon (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation) oder Anti-T-Zelltherapien wie Cyclophosphamid 1,5 g/m ² oder andere in Betracht.		

^a Lee et al., 2014.

Zeitpunkt Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizitäten auftreten sollten.

Wenn eine neurologische Toxizität vermutet wird, ist diese gemäß den Empfehlungen in Tabelle 2 zu behandeln. Andere Ursachen von neurologischen Symptomen müssen ausgeschlossen werden. Eine intensivmedizinische supportive Therapie sollte für schwere oder lebensbedrohliche neurologische Toxizitäten bereitgestellt werden.

Wird bei einer neurologischen Toxizität zusätzlich ein CRS vermutet, sollte dieses gemäß den Empfehlungen in Tabelle 1 behandelt und die Intervention der beiden Reaktionen, entsprechend den Tabellen 1 und 2, aggressiver gestaltet werden.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

Länger anhaltende Zytopenien

Bei den Patienten können länger anhaltende Zytopenien für mehrere Wochen nach der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion

und der Infusion von Abecma auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Das Blutbild sollte vor und nach der Infusion von Abecma überwacht werden. Zytopenien sollten mit einem myeloischen Wachstumsfaktor und Bluttransfusionen gemäß den Leitlinien der Behandlungseinrichtung behandelt werden.

Infektionen und febrile Neutropenie

Abecma darf nicht bei Patienten mit aktiven Infektionen oder entzündlichen Erkrankungen verabreicht werden. Schwere Infektionen, einschließlich lebensbedrohlicher oder tödlicher Infektionen, traten bei Patienten nach Gabe von Abecma auf (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollten vor und nach der Infusion von Abecma auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Prophylaktische, vorbeugende und/oder therapeutische Antimikrobiotika sollten gemäß den Leitlinien der Behandlungseinrichtung verabreicht werden.

Bei Patienten wurde nach der Infusion von Abecma eine febrile Neutropenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), die mit einem CRS einhergehen kann. Bei einer febrilen Neutropenie sollte die Infektion untersucht und je nach medizinischer Indikation mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeitszufuhr und anderen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Virusreaktivierung

Nach Anwendung von Abecma trat eine Zytomegalievirus(CMV)-Infektion auf, die Pneumonie und Tod zur Folge hatte (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf CMV-Infektion überwacht und gemäß klinischen Leitlinien behandelt werden.

Eine HBV-Reaktivierung, die in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberinsuffizienz und Tod führte, kann bei Patienten auftreten, die mit gegen Plasmazellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Tabelle 2. Einstufung und Behandlungsempfehlungen für neurologische Toxizitäten

Schweregrad der neurologischen Toxizität ^a	Kortikosteroide und Antikonvulsiva
Schweregrad 1 Leicht oder asymptomatisch.	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Wenn diese mindestens 72 Stunden nach der Infusion auftreten, den Patienten beobachten. Wenn diese in weniger als 72 Stunden nach der Infusion auftreten und die Symptome durch unterstützende Maßnahmen allein nicht kontrolliert werden können, Dexamethason 10 mg i. v. alle 12 bis 24 Stunden für 2 bis 3 Tagen in Betracht ziehen.
Schweregrad 2 Moderat.	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Dexamethason 10 mg i. v. alle 12 Stunden für 2 bis 3 Tage oder länger bei anhaltenden Symptomen initiieren. Bei einer gesamten Steroidexposition von mehr als 3 Tagen Ausschleichen in Betracht ziehen. Steroide werden bei isolierten Kopfschmerzen Grad 2 nicht empfohlen. Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlechtert, die Dosis und/oder Häufigkeit von Dexamethason auf bis zu maximal 20 mg i. v. alle 6 Stunden erhöhen.
Schweregrad 3 Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder Verlängerung des Aufenthalts; invalidisierend.	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Dexamethason 10 bis 20 mg i. v. alle 8 bis 12 Stunden initiieren. Steroide werden bei isolierten Kopfschmerzen Grad 3 nicht empfohlen. Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlechtert, auf Methylprednisolon eskalieren (2 mg/kg Initialaufsättigungsdosis, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4 Mal täglich; Ausschleichen innerhalb von 7 Tagen). Wenn ein zerebrales Ödem vermutet wird, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation) und Cyclophosphamid 1,5 g/m ² verabreichen.
Schweregrad 4 Lebensbedrohlich.	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Dexamethason 20 mg i. v. alle 6 Stunden initiieren. Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlechtert, auf hochdosiertes Methylprednisolon eskalieren (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation). Cyclophosphamid 1,5 g/m ² in Betracht ziehen. Wenn ein zerebrales Ödem vermutet wird, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation) und Cyclophosphamid 1,5 g/m ² verabreichen.

^a Kriterien der NCI CTCAE V.4 zur Einstufung der neurologischen Toxizitäten.

Ein Screening auf eine CMV-, HBV-, aktive HIV- und aktive HCV-Infektion muss vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die mit Abecma behandelt werden, können eine Plasmazellaplasie und Hypogammaglobulinämie auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Immunglobulinspiegel sollten nach der Behandlung mit Abecma überwacht und gemäß den Leitlinien der Behandlungseinrichtung behandelt werden, einschließlich Vorkehrungen gegen Infektionen, Antibiotika- oder antivirale Prophylaxe und Immunglobulin-Substitutionstherapie.

Sekundäre Malignome

Patienten, die mit Abecma behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. Die Patienten sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Für den Fall, dass ein sekundäres Malignom mit T-Zell-Ursprung auftritt, sollte das Unternehmen für Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben zu Untersuchungszwecken kontaktiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei der Infusion von Abecma können allergische Reaktionen auftreten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können möglicherweise auf Dimethylsulfoxid (DMSO), einen Bestandteil von Abecma, zurückzuführen sein. Patienten, die vorher noch nicht DMSO ausgesetzt waren, sollten engmaschig über-

wacht werden. Die Vitalwerte (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) und das Auftreten etwaiger Symptome müssen vor Infusionsbeginn, etwa alle zehn Minuten während der Infusion und stündlich in den 3 Stunden nach der Infusion überwacht werden.

Wechselwirkungen mit serologischen Tests

Der zur Herstellung von Abecma verwendete lentivirale Vektor und HIV weisen wenige und kurze Abschnitte an identischem Erbmateriale (RNA) auf. Daher können einige kommerziell erhältliche, zum Nachweis von HIV verwendete Nukleinsäuretests bei Patienten, die Abecma erhalten haben, zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspende

Mit Abecma behandelte Patienten sollen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen zur Transplantation spenden.

Langzeitnachbeobachtung

Es wird erwartet, dass die Patienten in ein Register aufgenommen werden und innerhalb des Registers an einer Nachbeobachtung teilnehmen, um weitere Erkenntnisse über die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Abecma zu ermöglichen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 33 mmol (752 mg) Natrium pro Dosis, entsprechend 37,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 7 mmol (274 mg) Kalium pro Dosis. Dies sollte bei Patienten berücksichtigt werden, die an eingeschränkter Nierenfunktion leiden oder eine kontrollierte Kalium-Diät (Diät mit niedrigem Kaliumgehalt) einhalten müssen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, die die T-Zell-Funktion hemmen, wurde nicht explizit untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, die die T-Zell-Funktion stimulieren, wurde nicht untersucht und die Wirkungen sind nicht bekannt.

Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden

Einige Patienten benötigten Tocilizumab und/oder Kortikosteroide für die Behandlung von CRS (siehe Abschnitt 4.8). Die Anwendung von Tocilizumab und/oder Steroiden zur Behandlung von CRS trat häufiger bei Patienten mit größerer zellulärer Expansion auf.

Patienten mit CRS, die mit Tocilizumab behandelt wurden, hatten höhere zelluläre Abecma-Expansionswerte, was anhand eines 1,4-fach und 1,6-fach höheren medianen C_{max} (N = 66) bzw. AUC_{Tag 0–28} (N = 65) im Vergleich zu Patienten, die Tocilizumab nicht erhielten (N = 61 für C_{max} und N = 60 für AUC_{Tag 0–28}), gemessen wurde.



Gleichermaßen hatten Patienten mit CRS, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, höhere zelluläre Abecma-Expansionswerte, was anhand eines 1,7-fach und 2,2-fach höheren medianen C_{max} (N = 18) bzw. $AUC_{Tag\ 0-28}$ (N = 18) im Vergleich zu Patienten, die Kortikosteroide nicht erhielten (N = 109 für C_{max} und N = 107 für $AUC_{Tag\ 0-28}$), gemessen wurde.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Abecma-Behandlung wurde nicht untersucht. Impfungen mit Lebendimpfstoffen werden für mindestens 6 Wochen vor Beginn einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Abecma-Behandlung und bis zur Erholung des Immunsystems nach der Behandlung mit Abecma nicht empfohlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Vor Beginn der Abecma-Therapie muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus mithilfe eines Schwangerschaftstests erhoben werden.

Informationen über die Notwendigkeit für eine zuverlässige Empfängnisverhütung bei Patienten, die die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhalten, sind in den Fachinformationen für Fludarabin und Cyclophosphamid enthalten.

Es gibt keine ausreichenden Daten zur Exposition, um eine Empfehlung bezüglich der Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Abecma zu geben.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Idecabtagen vicleucel bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Idecabtagen vicleucel durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Anwendung bei einer Schwangeren schädlich für den Fötus sein kann (siehe Abschnitt 5.3).

Es ist nicht bekannt, ob Idecabtagen vicleucel potenziell auf den Fötus übergehen kann. Falls die transduzierten Zellen die Plazenta passieren, können sie basierend auf dem Wirkmechanismus zu einer fötalen Schädigung führen, einschließlich einer Plasmazellaplasie und Hypogammaglobulinämie. Die Anwendung von Abecma während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Schwangere sollten hinsichtlich der potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden. Eine Schwangerschaft nach der Abecma-Therapie ist mit dem behandelnden Arzt zu besprechen.

Bei Neugeborenen von mit Abecma behandelten Müttern sollte die Untersuchung der Immunglobulinpiegel in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Idecabtagen vicleucel-Zellen in die Muttermilch oder auf das

gestillte Kind übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Stillende Frauen sollten über das potenzielle Risiko für das gestillte Kind informiert werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Idecabtagen vicleucel auf die Fertilität vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von Idecabtagen vicleucel auf die männliche und weibliche Fertilität durchgeführt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Abecma kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Aufgrund des Potenzials für neurologische Nebenwirkungen bei Abecma, einschließlich veränderter Geisteszustand oder Krampfanfälle, sollten Patienten, die Abecma erhalten, nach der Infusion von Abecma für mindestens 8 Wochen oder bis zum Abklingen neurologischer Nebenwirkungen vom Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen absehen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Sicherheitsdaten spiegeln die Exposition gegenüber Abecma in den Studien KarMMA und CRB-401 wider, in denen 184 Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom Abecma erhielten. Die mediane Nachbeobachtungsdauer betrug 15,5 Monate. Die häufigsten Nebenwirkungen umfassten Neutropenie (91,3 %), CRS (81,0 %), Anämie (70,7 %), Thrombozytopenie (66,8 %), Infektionen – Erreger nicht spezifiziert (53,8 %), Leukopenie (48,4 %), Ermüdung (39,1 %), Diarrhoe (36,4 %), Hypokaliämie (34,2 %), Hypophosphatämie (32,6 %), Übelkeit (32,6 %), Lymphopenie (31,5 %), Fieber (28,8 %), Husten (27,2 %), Hypokalzämie (26,6 %), Virusinfektionen (26,1 %), Kopfschmerzen (23,9 %), Hypomagnesiämie (22,3 %), Infektion der oberen Atemwege (21,7 %), Arthralgie (20,7 %), peripheres Ödem (20,1 %), verminderter Appetit (19,6 %), Hypogammaglobulinämie (19,6 %) und febrile Neutropenie (16,3 %); andere häufige Nebenwirkungen, die weniger häufig auftraten und als klinisch signifikant erachtet wurden, umfassten Pneumonie (10,3 %), Tremor (8,2 %), Somnolenz (5,4 %), Aphasie (4,3 %), Enzephalopathie (4,3 %) und Synkope (4,3 %).

Schwerwiegende Nebenwirkungen traten bei 70,1 % der Patienten auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen umfassten CRS (17,4 %), Pneumonie (7,1 %), febrile Neutropenie (6,0 %) und Fieber (6,0 %). Andere schwerwiegende Nebenwirkungen, die weniger häufig auftraten und als klinisch signifikant erachtet wurden, umfassten Neutropenie (4,3 %), Sepsis (3,8 %), Thrombozytopenie (3,8 %), Verwirrheitszustand (2,2 %), Dyspnoe (2,2 %), Hypoxie

(1,6 %), veränderter Gemütszustand (1,6 %) und Enzephalopathie (1,6 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 waren Neutropenie (88,6 %), Anämie (58,2 %), Thrombozytopenie (53,5 %), Leukopenie (45,1 %), Lymphopenie (30,4 %), Infektionen – Erreger nicht spezifiziert (17,9 %), Hypophosphatämie (17,4 %), febrile Neutropenie (14,7 %), Hypokalzämie (7,1 %), Virusinfektionen (7,1 %), Pneumonie (6,0 %), CRS (5,4 %), Hypertonie (5,4 %) und Hyponatriämie (5,4 %).

Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 wurden häufiger innerhalb der ersten 8 Wochen nach der Infusion (97,8 %) als in der Zeit nach 8 Wochen nach der Infusion (60,8 %) beobachtet. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Grad 3 oder 4 innerhalb der ersten 8 Wochen nach der Infusion waren Neutropenie (87,0 %), Anämie (56,0 %), Thrombozytopenie (48,4 %), Leukopenie (44,0 %), Lymphopenie (27,7 %) und Hypophosphatämie (16,3 %).

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Tabelle 3 fasst die Nebenwirkungen zusammen, die bei 128 bzw. 56 Patienten beobachtet wurden, die mit Abecma über die Zieldosisstufen von 150 bis 450 × 10⁶ CAR-positiven T-Zellen hinweg (siehe Tabelle 4 in Abschnitt 5.1 zum entsprechenden Dosisbereich der lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen) in den Studien KarMMA bzw. CRB-401 behandelt wurden. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse gemäß MedDRA und nach Häufigkeit aufgelistet. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 6

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom

In den gepoolten Studien (KarMMA und CRB-401) trat ein CRS bei 81,0 % der Patienten, die Abecma erhielten, auf. CRS Grad 3 oder höher (Lee et al., 2014) trat bei 5,4 % der Patienten auf, und tödliches CRS (Grad 5) wurde bei 0,5 % der Patienten berichtet. Die mediane Zeit bis zum Auftreten, jeglichen Grades, betrug 1 Tag (Bereich: 1 bis 17 Tage) und die mediane Dauer des CRS betrug 5 Tage (Bereich: 1 bis 63 Tage).

Die häufigsten Manifestationen eines CRS umfassten Fieber (78,3 %), Hypotonie (32,1 %), Tachykardie (25,5 %), Schüttelfrost (23,4 %), Hypoxie (16,3 %), C-reaktives Protein erhöht (16,3 %), Kopfschmerzen (14,7 %) und Ermüdung (10,9 %). Ereignisse von Grad 3 oder höher, die möglicherweise in Zusammenhang mit CRS berichtet wurden, umfassten Vorhofflimmern, Kapillarlecksyndrom, Hypotonie, Hypoxie und HLH/MAS.

Von den 184 Patienten erhielten 45,1 % der Patienten Tocilizumab; 32,6 % erhielten eine

Einzeldosis, 12,5% mehr als 1 Dosis von Tocilizumab zur Behandlung des CRS. Insgesamt erhielten über die Zieldosisstufen hinweg 15,8% der Patienten mindestens 1 Dosis Kortikosteroide zur Behandlung des CRS. Von den 92 Patienten mit der Zieldosis 450 × 10⁶ CAR-positive T-Zellen erhielten 54,3% der Patienten Tocilizumab und 22,8% erhielten mindestens 1 Dosis Kortikosteroide zur Behandlung des CRS. Siehe Abschnitt 4.4 für Überwachungs- und Behandlungshinweise.

Neurologische Nebenwirkungen

In den gepoolten Studien waren bei den 184 Patienten, unabhängig von der Neurotoxizitätszuordnung durch den Prüfarzt, die häufigsten neurologischen oder psychiatrischen Nebenwirkungen Kopfschmerzen (28,8%), Schwindelgefühl (15,2%), Verwirrheitszustand (13,0%), Schlaflosigkeit (9,8%), Angst (8,2%), Tremor (8,2%) und Somnolenz (6,5%). Andere neurologische Nebenwirkungen, die weniger häufig auftraten und als klinisch signifikant angesehen werden, umfassten Aphasie (4,3%) und Enzephalopathie (4,3%).

Neurotoxizität, die durch Prüfarzte identifiziert wurde, was nur in der KarMMA-Studie die primäre Methode zur Bewertung von CAR-T-Zell-assoziiierter Neurotoxizität war, trat bei 18,0% der 128 Patienten, die Abecma erhielten, auf. Dies beinhaltet Grad 3 bei 3,1% der Patienten (ohne Ereignisse von Grad 4 oder 5). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses betrug 2 Tage (Bereich: 1 bis 10). Die mediane Dauer betrug 3 Tage (Bereich: 1 bis 26). Insgesamt erhielten 7,8% der Patienten mindestens 1 Dosis Kortikosteroide für die Behandlung von CAR-T-Zell-assoziiierter Neurotoxizität, während bei der Zieldosis 450 × 10⁶ CAR-positive T-Zellen 14,8% der Patienten mindestens 1 Dosis Kortikosteroide erhielten. Die häufigsten Manifestationen der durch den Prüfarzt identifizierten Neurotoxizität umfassten Verwirrheitszustand (9,4%), Enzephalopathie (5,5%), Aphasie (4,7%), Halluzination (3,1%) und veränderter Gemütszustand (3,1%). Siehe Abschnitt 4.4 für Überwachungs- und Behandlungshinweise.

Febrile Neutropenie und Infektionen

In den gepoolten Studien traten bei 71,2% der Patienten Infektionen auf. Infektionen Grad 3 oder 4 traten bei 23,4% der Patienten auf. Infektionen Grad 3 oder 4 mit nicht-spezifiziertem Erreger traten bei 17,9%, Virusinfektionen bei 7,1%, bakterielle Infektionen bei 3,8% und Pilzinfektionen bei 0,5% der Patienten auf. Tödlich verlaufende Infektionen mit nicht-spezifizierten Erreger wurden bei 1,6% der Patienten berichtet und 0,5% der Patienten hatten eine tödliche Pilz- oder Virusinfektion. Siehe Abschnitt 4.4 für Überwachungs- und Behandlungshinweise.

Febrile Neutropenie (Grad 3 oder 4) wurde bei 14,7% der Patienten nach der Infusion von Abecma beobachtet. Febrile Neutropenie kann gleichzeitig mit CRS auftreten. Siehe Abschnitt 4.4 für Überwachungs- und Behandlungshinweise.

Länger anhaltende Zytopenie

Bei Patienten können nach der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Infu-

Tabelle 3. Nebenwirkungen, die bei mit Abecma behandelten Patienten beobachtet wurden

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit alle Grade
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^a	Bakterielle Infektionen Virusinfektionen Infektionen – Erreger nicht spezifiziert Pilzinfektionen	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Neutropenie Leukopenie Thrombozytopenie Febrile Neutropenie Lymphopenie Anämie Disseminierte intravaskuläre Gerinnung	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Zytokin-Freisetzungssyndrom Hypogammaglobulinämie Hämophagozytische Lymphohistiozytose*	Sehr häufig Sehr häufig Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypophosphatämie Hypokaliämie Hyponatriämie Hypokalzämie Hypoalbuminämie Verminderter Appetit Hypomagnesiämie	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Delirium ^b Schlaflosigkeit	Häufig Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Enzephalopathie ^c Kopfschmerzen* Schwindelgefühl ^d Krampfanfall Hemiparese Aphasie ^e Ataxie ^f Motorische Funktionsstörung ^g Tremor	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig
Herzerkrankungen	Tachykardie* Vorhofflimmern*	Sehr häufig Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypertonie Hypotonie ^h	Sehr häufig Sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe Husten Lungenödem Hypoxie*	Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Diarrhoe Übelkeit Obstipation Gastrointestinalblutung ⁱ	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Arthralgie Myalgie	Sehr häufig Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber* Ermüdung* ^j Asthenie Ödem ^k Schüttelfrost*	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig
Untersuchungen	Erhöhte Alaninaminotransferase Erhöhte Aspartataminotransferase Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut Erhöhtes C-reaktives Protein *	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig

* Ereignis, das als eine Manifestation des CRS berichtet wurde.
^a Die Nebenwirkungen der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ sind nach Art des Erregers gruppiert.
^b Delirium umfasst Delirium, Desorientiertheit, Halluzination.
^c Enzephalopathie umfasst Amnesie, Bradyphrenie, kognitive Störungen, Verwirrheitszustand, Aufmerksamkeitsstörungen, Dyskalkulie, Dysgraphie, Enzephalopathie, Lethargie, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, veränderter Gemütszustand, metabolische Enzephalopathie, Somnolenz, toxische Enzephalopathie.

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 7

sion von Abecma länger anhaltende Zytopenien auftreten. In den gepoolten Studien klangen bei 34,8% der 178 Patienten, die eine Neutropenie von Grad 3 oder 4 hatten, und bei 72,7% der 110 Patienten, die während des ersten Monats nach der Infusion von Abecma eine Thrombozytopenie von Grad 3 oder 4 hatten, diese bis zur letzten Untersuchung im ersten Monat nicht ab. Unter den 62 Patienten mit Neutropenie, die nach 1 Monat nicht abgeklungen war, erholten sich 82,3% von der Neutropenie vom Grad 3 oder 4, wobei die mediane Zeit von der Infusion von Abecma bis zur Erholung 1,9 Monate betrug. Von den 80 Patienten mit Thrombozytopenie, die nach 1 Monat nicht abgeklungen war, erholten sich 71,3% von der Thrombozytopenie vom Grad 3 oder 4, wobei die mediane Zeit bis zur Erholung 2,2 Monate betrug. Siehe Abschnitt 4.4 für Überwachungs- und Behandlungshinweise.

Hypogammaglobulinämie

Hypogammaglobulinämie wurde bei 19,6% der Patienten, die mit Abecma in den gepoolten Studien behandelt wurden, berichtet, wobei der mediane Zeitraum bis zum Auftreten 100 Tage (Bereich 15 bis 326 Tage) betrug. Siehe Abschnitt 4.4 für Überwachungs- und Behandlungshinweise.

Immunogenität

Abecma hat das Potenzial, Anti-CAR-Antikörper zu induzieren. In klinischen Studien wurde die humorale Immunogenität von Abecma mittels der Bestimmung der Anti-CAR-Antikörper im Serum vor und nach der Verabreichung gemessen. In den gepoolten Studien hatten 4,3% der Patienten positive Anti-CAR-Antikörper-Tests vor der Infusion. Nach der Infusion wurden bei 50,5% der Patienten Anti-CAR-Antikörper nachgewiesen. Es gibt keine Hinweise, dass das Vorhandensein von Anti-CAR-Antikörpern vor oder nach der Infusion Auswirkungen auf die zelluläre Expansion, Sicherheit oder Wirksamkeit von Abecma hat.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut,
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: +49 6 10 37 70
Fax: +49 61 03 77 12 34
Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen begrenzte Daten zur Überdosierung mit Abecma vor.

Fortsetzung der Tabelle

- ^d Schwindelgefühl umfasst Schwindelgefühl, Präsynkope, Synkope, Vertigo.
- ^e Aphasie umfasst Aphasie, Dysarthrie.
- ^f Ataxie umfasst Ataxie, Gangstörungen.
- ^g Motorische Funktionsstörung umfasst motorische Funktionsstörung, Muskelspasmen, Muskuläre Schwäche.
- ^h Hypotonie umfasst Hypotonie, Orthostasesyndrom.
- ⁱ Gastrointestinalblutung umfasst Gastrointestinalblutung, Hämorrhoidalblutung, Meläna, Blutung Mund.
- ^j Ermüdung umfasst Ermüdung, Unwohlsein.
- ^k Ödem umfasst Ödem, Gesichtsoedem, generalisiertes Ödem, peripheres Ödem, periphere Schwellung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: noch nicht zugewiesen, ATC-Code: noch nicht zugewiesen

Wirkmechanismus

Abecma ist eine chimäre Antigenrezeptor (CAR)-positive T-Zelltherapie, die gegen das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) gerichtet ist. Dieses wird an der Oberfläche von normalen und malignen Plasmazellen exprimiert. Der CAR-Rezeptor enthält eine Anti-BCMA scFv-Domäne zur antigenspezifischen Erkennung, eine Transmembrandomäne, eine CD3-Zeta-T-Zell-Aktivierung-Domäne und eine 4-1BB-kostimulatorische Domäne. Antigen-spezifische Aktivierung von Abecma führt zu CAR-positiver T-Zell-Proliferation, Zytokinsekretion und nachfolgender zytolytischer Abtötung von BCMA-exprimierenden Zellen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

KarMMA war eine offene, einarmige, multi-zentrische Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Abecma bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom untersuchte, die mindestens 3 vorausgegangene Antimyelom-Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten hatten und die refraktär gegenüber dem letzten Behandlungsregime waren. Patienten mit ZNS-Beteiligung beim Myelom, einer Vorgeschichte mit anderen gegen BCMA gerichteten Therapien, einer vorausgegangenen allogenen SZT oder einer früheren auf einer Gentherapie basierenden oder anderen genetisch modifizierten T-Zelltherapie wurden ausgeschlossen. Patienten mit einer Vorgeschichte von ZNS-Erkrankungen (wie Krampfanfälle), unzureichender Leber-, Nieren-, Knochenmarks-, Herz-, Lungenfunktion oder laufender Behandlung mit Immunsuppressiva wurden ebenfalls ausgeschlossen.

Die Studie bestand aus der Vorbehandlung (Screening, Leukapherese und Brückentherapie [falls nötig]), der Behandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und Abecma-Infusion) und der Nachbehandlung (laufend) für mindestens 24 Monate nach der Infusion von Abecma oder bis zur dokumentierten Krankheitsprogression, je nachdem was länger war. Die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion bestand aus einem 3-tägigen Zyklus von Cyclophosphamid (300 mg/m² i. v. Infusion täglich über 3 Tage) und Fludarabin (30 mg/m² i. v. Infusion täglich über 3 Tage) und begann 5 Tage vor dem

Zieldatum der Infusion von Abecma. Die Patienten wurden für 14 Tage nach Infusion von Abecma zur Überwachung und Behandlung eines potenziellen CRS und einer potenziellen Neurotoxizität stationär aufgenommen.

Von den 140 Patienten, die eingeschlossen wurden (d. h. eine Leukapherese erhalten haben), erhielten 128 Patienten eine Infusion mit Abecma. Von den 140 Patienten erhielt nur ein Patient das Produkt aufgrund eines Herstellungsfehlers nicht. 11 weitere Patienten wurden nicht mit Abecma behandelt, aufgrund der Entscheidung des Arztes (n = 3), des Ausscheidens des Patienten (n = 4), unerwünschter Ereignisse (n = 1), progressiver Erkrankung (n = 1) oder aufgrund von Tod vor dem Erhalt von Abecma (n = 2).

Eine Krebstherapie zur Krankheitskontrolle (Brückentherapie) war zwischen der Apherese und der Lymphozytendepletion erlaubt, wobei die letzte Dosis mindestens 14 Tage vor der Einleitung der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion verabreicht wurde. Von den 128 Patienten, die mit Abecma behandelt wurden, erhielten die meisten Patienten (87,5%) eine Krebstherapie zur Krankheitskontrolle nach Ermessen des Prüf-arztes.

Die Zieldosen in der klinischen Studie waren 150, 300 oder 450 × 10⁶ CAR-positive T-Zellen pro Infusion. Der zulässige Dosisbereich lag bei 150 bis 540 × 10⁶ CAR-positive T-Zellen.

Tabelle 4 zeigt die in der klinischen Studie verwendeten Zieldosisstufen auf Basis der Gesamtzahl CAR-positiver T-Zellen sowie den entsprechenden Bereich der tatsächlich verabreichten Dosis, definiert als lebensfähige CAR-positive T-Zellen.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 8

Tabelle 5 fasst die Patienten- und Krankheitsmerkmale zur Baseline für die eingeschlossene und behandelte Studienpopulation zusammen.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 8

Die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Verfügbarkeit des Produkts betrug 32 Tage (Bereich: 24 bis 55 Tage) und die mediane Zeit von der Leukapherese bis zur Infusion betrug 40 Tage (Bereich: 33 bis 79 Tage). Die mediane tatsächlich erhaltene Dosis über alle in der klinischen Studie untersuchten Dosen hinweg betrug 315,3 × 10⁶ CAR-positive T-Zellen (Bereich: 150,5 zu 518,4).

Tabelle 4. Dosis der Gesamtzahl CAR-positiver T-Zellen mit dem zugehörigen Dosisbereich der lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen (x10⁶)

Zieldosis auf Basis der Gesamtzahl CAR-positiver T-Zellen, einschließlich lebensfähiger sowie nicht lebensfähiger Zellen (× 10 ⁶)	Lebensfähige CAR-positive T-Zellen (× 10 ⁶) (Min., Max.)
150	133 bis 181
300	254 bis 299
450	307 bis 485

Tabelle 5. Demografische/Krankheitsmerkmale für Studienpopulation zur Baseline

Merkmal	Gesamtzahl eingeschlossener Patienten (N = 140)	Gesamtzahl behandelter Patienten (N = 128)
Alter (Jahre)		
Median (min.; max.)	60,5 (33; 78)	60,5 (33; 78)
≥ 65 Jahre, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 Jahre, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Geschlecht, männlich, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Ethnische Abstammung, n (%)		
Asiaten	3 (2,1)	3 (2,3)
Schwarze	8 (5,7)	6 (4,7)
Weißer	113 (80,7)	103 (80,5)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)
Patienten mit extramedullärem Plasmozytom, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Zeit seit der Erstdiagnose (Jahre), Median (min.; max.)	6 (1,0; 17,9)	6 (1,0; 17,9)
Vorherige Stammzelltransplantation, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Zytogenetisches Hochrisiko zu Baseline^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Revidiertes ISS-Stadium zu Baseline (abgeleitet)^d, n (%)		
Stadium I	14 (10,0)	14 (10,9)
Stadium II	97 (69,3)	90 (70,3)
Stadium III	26 (18,6)	21 (16,4)
Nicht bekannt	3 (2,1)	3 (2,3)
Anzahl an vorangegangenen Myelom-Therapien^e, Median (min.; max.)	6 (3; 17)	6 (3; 16)
Dreifach-refraktär^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Kreatinin-Clearance (ml/min), n (%)		
< 30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 bis < 45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 bis < 60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 bis < 80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥ 80	77 (55,0)	73 (57,0)

max. = Maximum; min. = Minimum

^a Diese Patienten hatten beim Screening ECOG-Scores von < 2 hinsichtlich der Eignung. Anschließend verschlechterten sich jedoch die ECOG-Scores auf ≥ 2 zur Baseline vor Beginn der LD-Chemotherapie.

^b Zytogenetische Anomalie zur Baseline basierte auf der Zytogenetik zur Baseline vom Zentrallabor, wenn verfügbar. Wenn das Zentrallabor nicht verfügbar oder unbekannt war, wurde die Zytogenetik vor dem Screening verwendet.

^c Hochrisiko ist definiert als Deletion im Chromosom 17p (del[17p]), Translokation zwischen den Chromosomen 4 und 14 (t[4;14]) oder Translokation zwischen den Chromosomen 14 und 16 (t[14;16]).

^d Revidierte ISS wurde anhand des ISS-Stadiums zur Baseline, der zytogenetischen Anomalie und der Laktatdehydrogenase im Serum abgeleitet.

^e Induktion mit oder ohne hämatopoetische Stammzelltransplantation und mit oder ohne Erhaltungstherapie wurde als eine Einzeltherapie angesehen.

^f Dreifach refraktär ist definiert als refraktär gegenüber einem Immunmodulator, einem Proteasom-inhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper.

Die Wirksamkeit wurde basierend auf der Gesamtansprechrate (ORR), Rate des kompletten Ansprechens (CR) und Dauer des Ansprechens (DOR) untersucht, welche durch eine unabhängige Prüfkommision bestimmt wurde. Andere Wirksamkeitsendpunkte beinhalten die minimale Resterkrankung (MRD) mittels Next Generation Sequencing (NGS).

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit über die Zieldosen in der klinischen Studie (150 bis 450 × 10⁶ CAR-positiv T-Zellen) werden in Tabelle 6 gezeigt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 19,9 Monate für alle mit Abecma behandelten Patienten.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 9

Die Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des Ansprechens nach bestem Gesamtansprechen ist in Abbildung 1 dargestellt.

Siehe Abbildung 1 auf Seite 9

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

In der klinischen Studie für Abecma, der KarMMA-Studie, waren 48 Patienten (34,3%) 65 Jahre alt oder älter und 5 Patienten (3,6%) 75 Jahre alt oder älter (siehe Tabelle 5). Es wurden keine klinisch signifikanten Unterschiede bezüglich der Sicherheit oder der Wirksamkeit von Abecma zwischen diesen Patienten und Patienten, die jünger als 65 Jahre alt waren, beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Abecma eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von reifen B-Zell-Neoplasien gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Infusion von Abecma vermehren sich die CAR-positiven T-Zellen und durchlaufen eine rasche Multi-Log-Expansion gefolgt von einem bi-exponentiellen Rückgang. Die mediane Zeit zur maximalen Expansion im peripheren Blut (T_{max}) lag bei 11 Tagen nach der Infusion.

Abecma kann für bis zu 1 Jahr nach der Infusion im peripheren Blut persistieren.

Die Transgenspiegel von Abecma waren positiv mit dem objektiven Tumoransprechen (teilweises Ansprechen oder besser) assoziiert. Die medianen C_{max}-Spiegel bei Respondern (N = 93) waren um etwa 4,5 Mal höher im Vergleich zu den entsprechenden Werten bei Non-Respondern (N = 34). Die mittlere AUC_{Tag 0-28} bei ansprechenden Patienten (N = 93) war etwa 5,5 Mal höher als bei Non-Respondern (N = 32).

Tabelle 6. Zusammenfassung der Wirksamkeit basierend auf der KarMMa-Studie

	Eingeschlossene Population ^a (N = 140)	Behandelte Population Zieldosis von Abecma (CAR-positive T-Zellen)			
		150 × 10 ^{6b} (N = 4)	300 × 10 ⁶ (N = 70)	450 × 10 ⁶ (N = 54)	Gesamt 150 bis 450 × 10 ⁶ (N = 128)
Gesamtansprechrates (sCR + CR + VGPR + PR), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
95 %-KI ^c	59,4; 74,9	6,8; 93,2	56,4; 79,1	68,6; 90,7	65,8; 81,1
CR oder besser, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
95 %-KI ^c	22,4; 37,6	0,6; 80,6	18,4; 40,6	25,9; 53,1	24,7; 40,9
VGPR oder besser, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
95 %-KI ^c	40,3; 56,9	6,8; 93,2	32,4; 56,7	50,6; 77,3	44,5; 61,8
MRD-Negativität^d und ≥ CR					
Basierend auf behandelten Patienten	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
95 %-KI	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
Zeit bis zum Ansprechen, n	94	2	48	44	94
Median (Monate)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Min.; Max.	0,5; 8,8	1,0; 1,0	0,5; 8,8	0,9; 2,0	0,5; 8,8
Dauer des Ansprechens (PR oder besser)^e, n	94	2	48	44	94
Median (Monate)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
95 %-KI	8,0; 11,4	2,8; 28,8	5,4; 11,0	10,3; 17,0	8,0; 11,4

CAR = chimärer Antigenrezeptor; KI = Konfidenzintervall; CR = komplettes Ansprechen; MRD = minimale Resterkrankung; NE = nicht schätzbar; PR = teilweises Ansprechen; sCR = stringentes komplettes Ansprechen; VGPR = sehr gutes partielles Ansprechen.

^a Alle Patienten, die sich einer Leukapherese unterzogen haben

^b Die Dosis von 150 × 10⁶ CAR-positiven T-Zellen ist nicht Teil des zugelassenen Dosisbereichs.

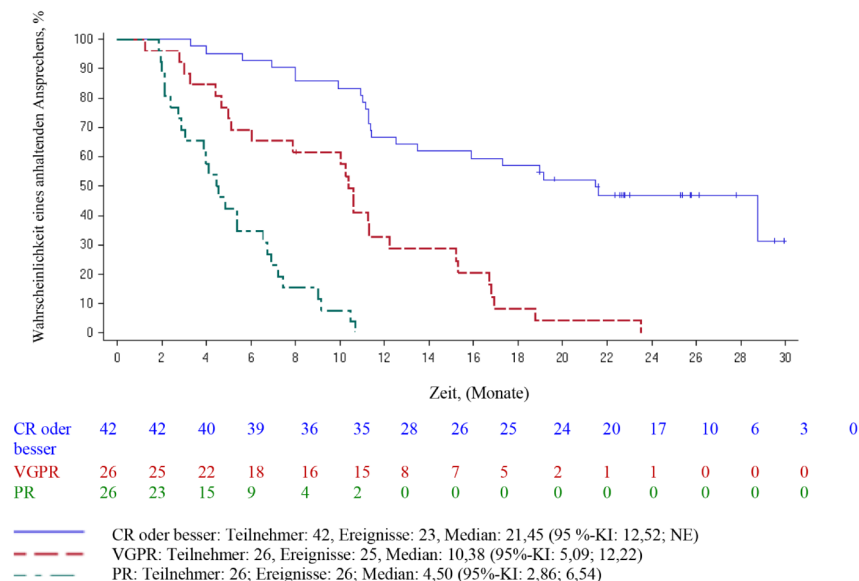
^c Für die „Gesamtpopulation („behandelte Population“ und „eingeschlossene Population“): Wald KI; für individuelle Zieldosisstufen: exaktes Clopper-Pearson-KI.

^d Basierend auf einem Grenzwert von 10⁻⁵ mithilfe des Next-Generation-Sequencing-Assays. 95 %-KI für den Anteil an MRD-Negativität nutze Clopper-Pearson exaktes KI für die individuellen Zieldosisstufen sowie für die behandelte Population.

^e Median und 95 %-KI basieren auf dem Kaplan-Meier-Ansatz.

Hinweis: Die Zieldosis ist 450 × 10⁶ CAR-positiv T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 150 bis 540 × 10⁶ CAR-positiven T-Zellen. Die Dosis von 150 × 10⁶ CAR-positiven T-Zellen ist nicht Teil des zugelassenen Dosisbereichs.

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve zur Dauer des Ansprechens, basierend auf der Beurteilung der unabhängigen Prüfkommision gemäß den IMWG-Kriterien – nach bestem Gesamtansprechen (Abecma behandelte Population)



KI = Konfidenzintervall; IMWG = International Myeloma Working Group; NE = nicht abschätzbar (not estimable). Abbildung 1 schließt zwei Patienten mit der Dosis von 150 × 10⁶ CAR-positiven T-Zellen ein, die nicht Teil des zugelassenen Dosisbereichs sind.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen

Für Abecma wurden keine Studien zu Leber- und Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

Einfluss von Alter, Geschlecht und Gewicht oder ethnischer Zugehörigkeit

Das Alter (Bereich: 33 bis 78 Jahre) hatte keine Auswirkung auf die Parameter der Abecma-Expansion. Die Pharmakokinetik von Abecma bei Patienten unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

Patienten mit einem geringeren Körpergewicht hatten eine größere zelluläre Expansion. Aufgrund der hohen Variabilität der pharmakokinetischen zellulären Expansion wird der Gesamteinfluss des Körpergewichts auf die Expansionsparameter von Abecma nicht als klinisch relevant angesehen.

Das Geschlecht hatte keine Auswirkung auf die Parameter der Abecma-Expansion.

Ethnische Zugehörigkeit und Herkunft hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Parameter der Abecma-Expansion.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Abecma enthält genetisch modifizierte humane T-Zellen; daher existieren keine re-

präsentativen *In-vitro*-Assays, *Ex-vivo*-Modelle oder *In-vivo*-Modelle, die die toxikologischen Eigenschaften des humanen Produkts adäquat abbilden könnten. Folglich wurden keine toxikologischen Standardstudien im Rahmen der Arzneimittel-Entwicklung durchgeführt.

Es wurden keine Genotoxizität-Assays und Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

In-vitro-Expansionsstudien mit gesunden Spendern und Patienten zeigten keine Anzeichen für Transformation und/oder Immortalisierung und keine bevorzugte Integration in der Nähe wichtiger Gene in den Abecma T-Zellen.

Angesichts der Art des Produkts wurden keine nicht-klinischen Studien in Bezug auf Fertilität, Reproduktion und Entwicklung durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

CryoStor CS10
Natriumchlorid
Natriumgluconat
Natriumacetat-Trihydrat
Kaliumchlorid
Magnesiumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Abecma ist 1 Jahr haltbar, wenn es in der Dampfphase von Flüssigstickstoff (≤ -130 °C) aufbewahrt wird.

Der Inhalt jedes Beutels muss innerhalb von 1 Stunde ab Beginn des Auftauens infundiert werden. Nach dem Auftauen sollte das zur Infusion vorgesehene Volumen des Produkts bei Raumtemperatur (20 °C–25 °C) aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Dampfphase von Flüssigstickstoff (≤ -130 °C) tiefgekühlt lagern und transportieren. Das Arzneimittel muss tiefgekühlt bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um zu gewährleisten, dass dem Patienten lebensfähige lebende autologe Zellen verabreicht werden. Das Produkt darf nach dem Auftauen NICHT noch einmal eingefroren werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ethylvinylacetat-Kryokonservierungsbeutel mit verschlossenem zusätzlichem Schlauch mit 10–30 ml (50 ml-Beutel), 30–70 ml (250 ml-Beutel) oder 55–100 ml (500 ml-Beutel) Zelldispersion.

Jeder Kryokonservierungsbeutel ist einzeln in einer Metall-Kassette verpackt.

Eine individuelle Behandlungsdosis besteht aus einem oder mehreren Infusionsbeutel(n)

der gleichen Größe und mit dem gleichen Füllvolumen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels

Abecma muss innerhalb des Behandlungszentrums in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält humane Blutzellen. Das medizinische Fachpersonal, das Abecma handhabt, sollte angemessene Vorsichtsmaßnahmen (Tragen von Handschuhen und Schutzbrille) treffen, um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung vor der Anwendung

Vor der Infusion von Abecma muss die Übereinstimmung der Identität des Patienten mit den Patientenidentifikatoren auf der/den Abecma-Kassette(n), dem/den Infusionsbeutel(n) und dem Infusionsfreigabe-Zertifikat (RfIC) bestätigt werden. Der Abecma-Infusionsbeutel darf nicht aus der Kassette entfernt werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen. Das Unternehmen muss unverzüglich kontaktiert werden, falls es Abweichungen zwischen den Etiketten und den Patientenidentifikatoren gibt.

Wenn mehr als ein Infusionsbeutel für die Behandlung erhalten wurde, tauen Sie jeden Infusionsbeutel einzeln auf. Das Auftauen von Abecma und die Infusion sollten zeitlich aufeinander abgestimmt werden. Die Startzeit der Infusion sollte im Voraus bestätigt und mit dem Auftauen abgestimmt werden, damit Abecma für die Infusion zur Verfügung steht, wenn der Patient bereit ist.

Auftauen

- Entfernen Sie den Abecma-Infusionsbeutel aus der Kassette und überprüfen Sie vor dem Auftauen den Infusionsbeutel auf Beschädigungen des Behältnisses, wie Brüche oder Risse. Wenn der Infusionsbeutel beschädigt oder undicht zu sein scheint, darf der Inhalt nicht infundiert werden und muss gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterial humanen Ursprungs entsorgt werden.
- Legen Sie den Infusionsbeutel in einen zweiten sterilen Beutel.
- Tauen Sie Abecma bei etwa 37 °C auf, indem Sie ein zugelassenes Auftaugerät oder Wasserbad verwenden, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr sichtbar ist. Mischen Sie vorsichtig den Inhalt des Beutels, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen. Wenn noch sichtbare Zellklumpen vorhanden sind, fahren Sie fort den Inhalt des Beutels vorsichtig zu mischen. Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Mischen auflösen. Abecma darf vor der Infusion nicht gewaschen, abzentrifugiert und/oder in einem neuen Medium resuspendiert werden.

Abecma-Anwendung

- Füllen Sie vor der Infusion den Schlauch des Infusionssets mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).
- Infundieren Sie Abecma innerhalb von 1 Stunde nach Beginn des Auftauens per Schwerkraft mit der maximal tolerierbaren Geschwindigkeit.
- Nachdem der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels infundiert wurde, spülen Sie den Schlauch mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) mit gleicher Infusionsrate, um sicherzustellen, dass das gesamte Produkt verabreicht wurde.
- Befolgen Sie das gleiche Verfahren für alle nachfolgenden Infusionsbeutel für den ausgewiesenen Patienten.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und alle Materialien, die mit Abecma in Kontakt gekommen sind (Fest- und Flüssigabfall), sind als potentiell infektiöser Abfall gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Material humanen Ursprungs zu handhaben und zu entsorgen.

Versehentliche Exposition

Bei einer versehentlichen Exposition sind die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Material humanen Ursprungs zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Abecma in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/21/1539/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

18. August 2021

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Juni 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Arnulfstraße 29
80636 München

Medizinische Information
Telefon: 0800 0752002
e-Mail: medwiss.info@bms.com
www.bmsmedinfo.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt