

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Abecma 260 - 500×10^6 células dispersión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Abecma (idecabtagén vicleucel) es un producto basado en células autólogas modificadas genéticamente que contiene linfocitos T transducidos *ex vivo* utilizando un vector lentiviral (VLV) incompetente para la replicación que codifica un receptor quimérico para el antígeno (CAR) que reconoce el antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), que comprende un fragmento variable de cadena único (scFv) anti-BCMA humano derivado de murino, vinculado a un dominio de coestimulación 4-1BB y un dominio de señalización CD3-zeta.

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

Cada bolsa de perfusión de Abecma específica del paciente contiene idecabtagén vicleucel a una concentración dependiente del lote de linfocitos T autólogos modificados genéticamente para expresar un receptor quimérico para el antígeno anti-BCMA (linfocitos T-CAR positivos viables). El medicamento se acondiciona en una o más bolsas de perfusión que en su conjunto contienen una dispersión celular de 260 a 500×10^6 linfocitos T-CAR positivos viables suspendidos en una solución de crioprotector.

Cada bolsa de perfusión contiene 10-30 ml, 30-70 ml o 55-100 ml de dispersión para perfusión.

La composición celular y el número final de células varían entre los lotes individuales de cada paciente. Además de los linfocitos T, pueden estar presentes células NK (*natural killer*, por sus siglas en inglés). La información cuantitativa del medicamento, incluido el número de bolsas de perfusión a administrar, se presenta en el certificado de liberación para perfusión (RfIC) que se puede encontrar dentro de la tapa del recipiente criogénico utilizado para el transporte.

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene 5 % de dimetilsulfóxido (DMSO), hasta 752 mg de sodio y hasta 274 mg de potasio por dosis.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión.

Dispersión incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Abecma está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38 y han presentado progresión de la enfermedad al último tratamiento.

4.2 Posología y forma de administración

Abecma debe administrarse en un centro de tratamiento cualificado.

El tratamiento con Abecma se debe iniciar bajo la dirección y monitorización de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y que haya recibido formación para la administración y el control de pacientes tratados con Abecma.

Antes de la perfusión de Abecma, debe estar disponible, como mínimo, una dosis de tocilizumab para su uso en caso de síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y un equipo de emergencia. El centro de tratamiento debe tener acceso a una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas posteriores a cada dosis anterior. En el caso excepcional de que no haya tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, antes de la perfusión deben estar disponibles medidas alternativas adecuadas, en vez de tocilizumab, para tratar el SLC.

Posología

Abecma está indicado para uso autólogo (ver sección 4.4).

El tratamiento consiste en dosis únicas para perfusión que contienen una dispersión de linfocitos T-CAR positivos viables en una o más bolsas de perfusión. La dosis prevista es de 420×10^6 linfocitos T-CAR positivos viables dentro de un intervalo de 260 a 500×10^6 linfocitos T-CAR positivos viables. Para más información sobre la dosis, consulte el certificado de liberación para perfusión (RfIC) que se adjunta.

Pretratamiento (quimioterapia reductora del número de linfocitos)

La quimioterapia reductora del número de linfocitos con ciclofosfamida $300 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ por vía intravenosa (IV) y fludarabina $30 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ IV se debe administrar durante 3 días. Ver la ficha técnica de ciclofosfamida y fludarabina para obtener información sobre el ajuste de la dosis en caso de insuficiencia renal.

Abecma se debe administrar 2 días después del fin de la quimioterapia reductora del número de linfocitos, hasta un máximo de 9 días. La disponibilidad de Abecma se debe confirmar antes de iniciar la quimioterapia reductora del número de linfocitos. Si hay un retraso en la perfusión de Abecma de más de 9 días, el paciente debe recibir nuevamente la quimioterapia reductora del número de linfocitos después de un mínimo de 4 semanas desde la última quimioterapia reductora del número de linfocitos antes de recibir Abecma.

Premedicación

Se recomienda administrar premedicación con paracetamol (500 a 1000 mg por vía oral) y difenhidramina (12,5 mg IV o 25 a 50 mg por vía oral) u otro antihistamínico H_1 , aproximadamente de 30 a 60 minutos antes de la perfusión de Abecma para reducir la posibilidad de una reacción a la perfusión.

Se debe evitar el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos, ya que pueden interferir en la actividad de Abecma. Se deben evitar las dosis terapéuticas de corticoesteroides 72 horas antes del inicio de la quimioterapia reductora del número de linfocitos y tras la perfusión de Abecma excepto

para el tratamiento del SLC, de reacciones adversas neurológicas y de otras urgencias potencialmente mortales (ver sección 4.4).

Valoración clínica previa a la perfusión

El tratamiento con Abecma se debe retrasar en algunos grupos de pacientes de riesgo (ver sección 4.4).

Monitorización tras la perfusión

- Se debe monitorizar a los pacientes durante los primeros 10 días tras la perfusión en el centro de tratamiento cualificado para detectar signos y síntomas de SLC, reacciones neurológicas y otras toxicidades.
- Después de los primeros 10 días tras la perfusión, el paciente debe ser monitorizado a criterio médico.
- Se ha de informar a los pacientes que deben permanecer en las proximidades (a no más de 2 horas de viaje) del centro médico cualificado al menos durante las siguientes 4 semanas desde la perfusión.

Poblaciones especiales

Pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC)

No hay experiencia clínica en pacientes con infección activa por el VIH, el VHB o el VHC. Antes de recoger los linfocitos para la fabricación, se deben realizar análisis para la detección del VHB, VIH activo y VHC activo. Para la fabricación de Abecma no se aceptará material de leucaféresis de pacientes con infección activa por el VIH o el VHC (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

No se requieren ajustes de dosis en pacientes mayores de 65 años de edad (ver sección 5.1).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Abecma en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Abecma es solo para uso intravenoso.

Administración

- NO utilice un filtro de leucodepleción.
- Asegúrese de que tocilizumab o alternativas adecuadas, en el caso excepcional de que no haya tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, y el equipo de emergencia estén disponibles antes de la perfusión y durante el periodo de recuperación.
- Se puede utilizar una vía venosa central para la perfusión de Abecma y se recomienda en pacientes con mal acceso periférico.
- Antes de la administración, debe confirmarse que los datos identificativos del paciente coinciden con la información que figura para ese paciente únicamente en la bolsa de perfusión de Abecma y la documentación adjunta. También debe confirmarse el número total de bolsas de perfusión que se van a administrar mediante cotejo con la información específica del paciente que figura en el certificado de liberación para perfusión (RfIC) (ver sección 4.4).

Para obtener instrucciones detalladas sobre la preparación, la administración, las medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental y la eliminación de Abecma, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones de la quimioterapia reductora del número de linfocitos.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Se deben aplicar los requisitos de trazabilidad de los medicamentos de terapia celular avanzada. Con objeto de garantizar la trazabilidad, el nombre y el número de lote del producto, así como el nombre del paciente tratado, deben conservarse durante un periodo de 30 años después de la fecha de caducidad del producto.

Uso autólogo

Abecma está destinado exclusivamente a un uso autólogo y no debe administrarse bajo ninguna circunstancia a otros pacientes. Abecma no debe administrarse si la información de las etiquetas del producto y del certificado de liberación para perfusión (RfIC) no coincide con la identidad del paciente.

Rápida progresión de la enfermedad

Antes de seleccionar a los pacientes para el tratamiento con Abecma, los médicos deben tener en cuenta el impacto de las anomalías citogenéticas de alto riesgo, el estadio III del sistema internacional de estadificación revisado (R-ISS, por sus siglas en inglés), la presencia de plasmocitoma extramedular o la alta carga tumoral, en particular en los pacientes que presentan una rápida progresión de la enfermedad que puede afectar a su capacidad para recibir la perfusión de CAR-T a su debido tiempo. Para estos pacientes, optimizar el tratamiento transitorio puede ser particularmente importante. Es posible que algunos pacientes no se beneficien del tratamiento con Abecma debido al posible aumento del riesgo de muerte temprana (ver sección 5.1).

Motivos para retrasar el tratamiento

Debido a los riesgos asociados al tratamiento con Abecma, la perfusión se debe posponer hasta 7 días si el paciente se encuentra en alguna de las siguientes situaciones:

- Reacciones adversas graves sin resolver (especialmente pulmonares, cardíacas o hipotensión), incluidas las de quimioterapias anteriores.
- Infecciones activas o trastornos inflamatorios (incluyendo neumonitis, miocarditis o hepatitis).
- Enfermedad de injerto contra huésped (EICH) activa.

Enfermedad concomitante

Los pacientes con un trastorno activo del sistema nervioso central (SNC) o con insuficiencia renal, hepática, pulmonar o cardíaca pueden ser más vulnerables frente a las consecuencias de las reacciones adversas descritas a continuación y requieren una especial atención.

Afectación del sistema nervioso central

No hay experiencia del uso de Abecma en pacientes con mieloma con afectación del SNC u otras enfermedades preexistentes del SNC clínicamente relevantes.

Alotrasplante previo de células madre

No se recomienda que los pacientes reciban Abecma en los 4 meses posteriores a un alotrasplante de células madre debido al posible riesgo de que Abecma empeore la EICH. La leucaféresis para la fabricación de Abecma se debe realizar al menos 12 semanas después del alotrasplante de células madre.

Tratamiento previo con una terapia anti-BCMA

La experiencia relativa al tratamiento con Abecma en pacientes expuestos a una terapia previa dirigida a BCMA es limitada.

La experiencia relativa al tratamiento de pacientes con una segunda dosis de Abecma es limitada. Las respuestas después del retratamiento con Abecma fueron poco frecuentes y menos duraderas en comparación con las del tratamiento inicial. Además, se observaron eventos mortales en los pacientes sometidos a retratamiento.

Síndrome de liberación de citoquinas

Se han producido reacciones de SLC, algunas mortales o potencialmente mortales, tras la perfusión de Abecma. La mayoría de los pacientes experimentaron algún grado de SLC. En los estudios clínicos, la mediana del tiempo hasta la aparición del SLC fue de 1 día (intervalo: 1 a 17) (ver sección 4.8).

Monitorización y tratamiento del SLC

El SLC se debe identificar en función del cuadro clínico. Se deben evaluar y tratar otras causas de fiebre, hipoxia e hipotensión en los pacientes. El SLC se ha notificado en asociación con hallazgos de linfohistiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación de macrófagos (LHH/SAM) y la fisiología de los síndromes podría solaparse. El SAM es una afección potencialmente mortal y se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con el fin de detectar signos de SAM. El tratamiento del SAM se debe administrar conforme a las guías clínicas.

En el centro de tratamiento debe estar disponible una dosis de tocilizumab por paciente para la administración antes de la perfusión de Abecma. El centro de tratamiento debe tener acceso a una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas posteriores a cada dosis anterior. En el caso excepcional de que no haya tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, el centro de tratamiento debe disponer de medidas alternativas adecuadas, en vez de tocilizumab, para tratar el SLC. Se debe monitorizar a los pacientes durante los primeros 10 días tras la perfusión de Abecma en el centro de tratamiento cualificado para detectar signos y síntomas de SLC. Tras los primeros 10 días después de la perfusión, se debe monitorizar al paciente a criterio del médico. Se debe recomendar a los pacientes que permanezcan en un lugar próximo al centro de tratamiento cualificado (2 horas de viaje como máximo) al menos durante las 4 semanas posteriores a la perfusión y que soliciten atención médica inmediata si en algún momento presentan signos o síntomas de SLC.

Al primer signo de SLC, se debe iniciar la administración de tratamiento sintomático, de tocilizumab o de tocilizumab y corticoesteroides, tal y como se indica en la Tabla 1. Abecma puede continuar expandiéndose y persistir tras la administración de tocilizumab y corticoesteroides (ver sección 4.5).

Se debe monitorizar estrechamente el funcionamiento cardíaco y orgánico de los pacientes que experimenten SLC hasta la resolución de los síntomas. En los pacientes con SLC grave o potencialmente mortal, se debe considerar la posibilidad de realizar la monitorización y el tratamiento de apoyo en una unidad de cuidados intensivos.

Si durante el SLC se sospecha de una reacción adversa neurológica concurrente, esta se debe tratar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 2 y se aplicará la intervención más potente de las dos reacciones especificadas en las Tablas 1 y 2.

Se recomienda una intensificación temprana (p. ej., mayor dosis de corticoesteroides, inhibidores de citoquinas alternativos, terapias anti-linfocitos T) en pacientes que presenten SLC resistente al tratamiento en las 72 horas posteriores a la perfusión de Abecma, caracterizado por fiebre persistente, toxicidad orgánica (p. ej., hipoxia, hipotensión) y/o LHH/SAM cuyo grado no haya mejorado en las 12 horas siguientes a las intervenciones de primera línea.

Tabla 1. Guía para la clasificación y el manejo del SLC

Grado del SLC ^a	Tocilizumab	Corticoesteroides
<p>Grado 1 Los síntomas solo requieren tratamiento sintomático (p. ej., fiebre, náuseas, fatiga, cefalea, mialgia, malestar general).</p>	<p>Si la aparición es 72 horas o más tras la perfusión, el tratamiento será sintomático. Si la aparición es anterior a las 72 horas tras la perfusión y no hay un control de los síntomas solo con el tratamiento sintomático, considerar la posibilidad de administrar tocilizumab 8 mg/kg IV durante 1 hora (sin superar los 800 mg).</p>	<p>—</p>
<p>Grado 2 Los síntomas requieren intervención moderada y responden a ella. Necesidad de oxígeno correspondiente a una FiO₂ inferior al 40 %, hipotensión que responde a líquidos o a una dosis baja de un vasopresor, o toxicidad orgánica de grado 2.</p>	<p>Administrar tocilizumab 8 mg/kg IV durante 1 hora (sin superar los 800 mg).</p>	<p>Considerar la administración de 10 mg de dexametasona IV cada 12 a 24 horas.</p>
<p>Grado 3 Los síntomas requieren intervención radical y responden a ella. Fiebre, necesidad de oxígeno correspondiente a una FiO₂ igual o superior al 40 %, hipotensión que requiere dosis altas de vasopresores o varios vasopresores, toxicidad orgánica de grado 3 o elevación de las transaminasas de grado 4.</p>	<p>Administrar tocilizumab 8 mg/kg IV durante 1 hora (sin superar los 800 mg).</p>	<p>Administrar dexametasona (p. ej., 10 mg IV cada 12 horas).</p>
<p>Para grados 2 y 3: Si no se observa mejoría en un plazo de 24 horas o la progresión es rápida, repetir la administración de tocilizumab y aumentar la dosis y frecuencia de administración de dexametasona (20 mg IV cada 6 a 12 horas). Si no se observa mejoría en un plazo de 24 horas o la progresión rápida continúa, cambiar a metilprednisolona 2 mg/kg seguida de 2 mg/kg divididos en 4 veces por día. Si se inicia tratamiento con corticoesteroides, continuar durante al menos 3 dosis e ir reduciendo gradualmente a lo largo de un máximo de 7 días. Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar la administración de un inhibidor de citoquinas alternativo. No se deben administrar más de 3 dosis de tocilizumab en 24 horas ni más de 4 dosis en total.</p>		

Grado del SLC ^a	Tocilizumab	Corticoesteroides
Grado 4 Síntomas potencialmente mortales. Necesidad de soporte respiratorio, hemodiálisis veno-venosa continua (HDVVC) o toxicidad orgánica de grado 4 (excepto elevación de las transaminasas).	Administrar tocilizumab 8 mg/kg IV durante 1 hora (sin superar los 800 mg).	Administrar dexametasona 20 mg IV cada 6 horas.
Para grado 4: Después de 2 dosis de tocilizumab, considerar la administración de un inhibidor de citoquinas alternativo. No se deben administrar más de 3 dosis de tocilizumab en 24 horas ni más de 4 dosis en total. Si no se observa mejoría en un plazo de 24 horas, considerar la posibilidad de administrar metilprednisolona (1 a 2 g, con repetición de la administración cada 24 horas, si es necesario; reducción gradual según esté clínicamente indicado) o tratamientos anti-linfocitos T como ciclofosfamida 1,5 g/m ² u otros.		

^a Lee et al, 2014.

Reacciones adversas neurológicas

Tras el tratamiento con Abecma, se han producido reacciones adversas neurológicas, como afasia y encefalopatía, que pueden ser graves o potencialmente mortales. La mediana de tiempo hasta la aparición de la primera reacción de neurotoxicidad fue de 3 días (intervalo: 1 a 317 días; un paciente presentó encefalopatía el día 317 como consecuencia del empeoramiento de la neumonía y la colitis por *Clostridium difficile*). Se ha reportado también parkinsonismo de Grado 3 de aparición tardía. La toxicidad neurológica puede ser concurrente con el SLC, posterior a la resolución del SLC o producirse en ausencia de SLC (ver sección 4.8).

Monitorización y tratamiento de reacciones adversas neurológicas

Se debe monitorizar a los pacientes durante los primeros 10 días tras la perfusión de Abecma en el centro de tratamiento cualificado para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica. Tras los primeros 10 días después de la perfusión, se debe monitorizar al paciente a criterio del médico. Se debe recomendar a los pacientes que permanezcan en un lugar próximo al centro de tratamiento cualificado (2 horas de viaje como máximo) al menos durante las 4 semanas posteriores a la perfusión y que soliciten atención médica inmediata si en algún momento presentan signos y síntomas de toxicidad neurológica.

Si se sospecha de toxicidad neurológica, esta se debe tratar de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 2. Se deben descartar otras causas de los síntomas neurológicos. En caso de toxicidad neurológica grave o potencialmente mortal, se debe administrar tratamiento de apoyo en cuidados intensivos.

Si durante la reacción de neurotoxicidad se sospecha de un SLC concurrente, este se tratará de acuerdo con las recomendaciones de la Tabla 1 y se aplicará la intervención más radical de las dos reacciones especificada en las Tablas 1 y 2.

Tabla 2. Guía para la clasificación y el manejo de la toxicidad neurológica

Grado de la toxicidad neurológica^a	Corticoesteroides y anticonvulsivos
<p>Grado 1 Leve o asintomática.</p>	<p>Iniciar tratamiento farmacológico con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Si han transcurrido 72 horas o más desde la perfusión, observar al paciente. Si han transcurrido menos de 72 horas tras la perfusión y no hay un control de los síntomas solo con el tratamiento sintomático, considerar la posibilidad de administrar 10 mg de dexametasona IV cada 12 a 24 horas durante 2 a 3 días.</p>
<p>Grado 2 Moderada.</p>	<p>Iniciar tratamiento farmacológico con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Iniciar tratamiento con 10 mg de dexametasona IV cada 12 horas durante 2 a 3 días, o más en caso de síntomas persistentes. Considerar la reducción gradual de la dosis si la exposición total al corticoesteroide es superior a 3 días. Los corticoesteroides no están recomendados para cefaleas aisladas de grado 2. Si no se observa mejoría tras 24 horas o la toxicidad neurológica empeora, aumentar la dosis y/o la frecuencia de administración de dexametasona hasta un máximo de 20 mg IV cada 6 horas.</p>
<p>Grado 3 Grave o médicamente significativa, pero no potencialmente mortal de forma inmediata; hospitalización o prolongación de esta; incapacitante.</p>	<p>Iniciar tratamiento farmacológico con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Iniciar tratamiento con 10 a 20 mg de dexametasona IV cada 8 a 12 horas. Los corticoesteroides no están recomendados para cefaleas aisladas de grado 3. Si no se observa mejoría tras 24 horas o la toxicidad neurológica empeora, pasar a metilprednisolona (dosis de carga 2 mg/kg, seguida de 2 mg/kg divididos en 4 veces al día; reducción gradual a lo largo de 7 días). Si se sospecha edema cerebral, considerar hiperventilación terapéutica y tratamiento hiperosmolar. Administrar dosis altas de metilprednisolona (1 a 2 g, repetir cada 24 horas si es necesario; reducción gradual según esté clínicamente indicado) y ciclofosfamida 1,5 g/m².</p>
<p>Grado 4 Potencialmente mortal.</p>	<p>Iniciar tratamiento farmacológico con anticonvulsivos no sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las convulsiones. Iniciar tratamiento con 20 mg de dexametasona IV cada 6 horas. Si no se observa mejoría tras 24 horas o la toxicidad neurológica empeora, pasar a dosis altas de metilprednisolona (1 a 2 g, repetir cada 24 horas si es necesario; reducción gradual según esté clínicamente indicado). Considerar la posibilidad de administrar ciclofosfamida 1,5 g/m². Si se sospecha edema cerebral, considerar hiperventilación terapéutica y tratamiento hiperosmolar. Administrar dosis altas de metilprednisolona (1 a 2 g, repetir cada 24 horas si es necesario; reducción gradual según esté clínicamente indicado) y ciclofosfamida 1,5 g/m².</p>

^a CTCAE del NCI v.4 para la clasificación por grados de las reacciones adversas neurológicas.

Citopenias prolongadas

Es posible que los pacientes presenten citopenias que se prolonguen durante varias semanas tras la quimioterapia reductora del número de linfocitos y la perfusión de Abecma (ver sección 4.8). Se deben

monitorizar los hemogramas antes y tras la perfusión de Abecma. Las citopenias se deben tratar con factores de crecimiento mielóide y transfusiones de sangre, de acuerdo con las guías clínicas.

Infecciones y neutropenia febril

Abecma no se debe administrar a pacientes con infecciones activas o trastornos inflamatorios. Tras el tratamiento con Abecma, se han producido infecciones graves, incluso potencialmente mortales o mortales (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección antes y tras la perfusión de Abecma y, en su caso, tratar debidamente. Los antibióticos profilácticos, presintomáticos y/o terapéuticos se deben administrar conforme a las guías clínicas.

Tras la perfusión de Abecma, se han observado pacientes con neutropenia febril (ver sección 4.8), la cual puede ser concurrente con un SLC. En caso de neutropenia febril, se debe evaluar la posibilidad de infección y tratar con antibióticos de amplio espectro, líquidos y otros tratamientos complementarios según esté médicamente indicado.

Reactivación viral

Se han producido casos de infección por citomegalovirus (CMV) que han derivado en neumonía y muerte tras la administración de Abecma (ver sección 4.8). La monitorización y el tratamiento de pacientes con infección por CMV se efectuarán conforme a las guías clínicas.

En los pacientes tratados con medicamentos dirigidos contra células plasmáticas, se puede producir una reactivación del VHB que, en algunos casos, da lugar a hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte (ver sección 4.8).

Antes de recoger los linfocitos para la fabricación, se deben realizar análisis de detección de CMV, VHB, VIH activo y VHC activo (ver sección 4.2).

Hipogammaglobulinemia

Pueden darse casos de aplasia de células plasmáticas e hipogammaglobulinemia en pacientes que reciben tratamiento con Abecma (ver sección 4.8). Los niveles de inmunoglobulinas se deben monitorizar tras el tratamiento con Abecma y tratar conforme a las guías clínicas, incluyendo precauciones frente a infecciones, profilaxis con antibióticos o antivirales y reemplazo de inmunoglobulinas.

Neoplasias secundarias

Los pacientes tratados con Abecma pueden llegar a desarrollar neoplasias malignas secundarias. Se debe hacer un seguimiento de por vida de los pacientes para detectar neoplasias malignas secundarias. En caso de aparición de una neoplasia maligna secundaria originada en los linfocitos T, se debe contactar con la compañía para obtener instrucciones sobre la recogida de muestras del paciente para análisis.

Reacciones de hipersensibilidad

La perfusión de Abecma puede provocar reacciones alérgicas. Las reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, pueden deberse al dimetilsulfóxido (DMSO), un excipiente presente en Abecma. Se debe observar estrechamente a los pacientes que no hayan sido expuestos previamente al DMSO. Se deben controlar las constantes vitales (presión sanguínea, frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno) y la aparición de cualquier síntoma, antes de comenzar la perfusión, aproximadamente cada diez minutos durante la perfusión y cada hora, durante 3 horas, después de la misma.

Transmisión de agentes infecciosos

Aunque Abecma se somete a pruebas de esterilidad y detección de micoplasmas, existe un riesgo de transmisión de agentes infecciosos. Por consiguiente, los profesionales sanitarios que administran Abecma deben realizar un seguimiento de los pacientes para detectar los signos y síntomas de las infecciones después del tratamiento y proporcionarles el tratamiento adecuado según sea necesario.

Interferencia con las pruebas virológicas

Debido a los intervalos limitados y cortos en los que la información genética es idéntica entre el vector lentiviral utilizado para crear Abecma y el VIH, algunas pruebas de ácidos nucleicos (NAT) del VIH pueden dar un resultado falso positivo.

Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con Abecma no deben donar sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante.

Seguimiento a largo plazo

Se espera que se incluyan pacientes en un registro para comprender mejor la seguridad y la eficacia a largo plazo de Abecma.

Excipientes

Este medicamento contiene hasta 33 mmol (752 mg) de sodio por dosis, equivalente al 37,6 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Este medicamento contiene hasta 7 mmol (274 mg) de potasio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o con dietas pobres en potasio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La administración concomitante de agentes que inhiben la función de los linfocitos T no se ha estudiado formalmente. La administración concomitante de agentes que estimulan la función de los linfocitos T no se ha investigado y se desconocen los efectos.

Uso de tocilizumab o siltuximab y corticoesteroides

Algunos pacientes necesitaron tocilizumab o siltuximab y/o corticoesteroides para el tratamiento del SLC (ver sección 4.8). El uso de tocilizumab o siltuximab y/o corticoesteroides para el tratamiento del SLC fue más frecuente en los pacientes con mayor expansión celular.

En el ensayo KarMMA-3, los pacientes con SLC tratados con tocilizumab o siltuximab presentaron mayores niveles de expansión celular de Abecma, determinados por una mediana de $C_{m\acute{a}x}$ (N = 156) y $AUC_{0-28 \text{ d\acute{a}as}}$ (N = 155) 3,1 y 2,9 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes que no recibieron tocilizumab o siltuximab (N = 64 para $C_{m\acute{a}x}$ y N = 63 para $AUC_{0-28 \text{ d\acute{a}as}}$). Los pacientes con SLC tratados con corticoesteroides presentaron mayores niveles de expansión celular de Abecma, determinados por una mediana de $C_{m\acute{a}x}$ (N = 60) y $AUC_{0-28 \text{ d\acute{a}as}}$ (N = 60) 2,3 y 2,4 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes que no recibieron corticoesteroides (N = 160 para $C_{m\acute{a}x}$ y N = 158 para $AUC_{0-28 \text{ d\acute{a}as}}$).

De forma similar, en el ensayo KarMMA, los pacientes con SLC tratados con tocilizumab tuvieron mayores niveles de expansión celular de Abecma, determinados por una mediana de $C_{m\acute{a}x}$ (N = 66) y un $AUC_{0-28 \text{ d\acute{a}as}}$ (N = 65) 1,4 y 1,6 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes que no recibieron tocilizumab (N = 61 para $C_{m\acute{a}x}$ y N = 60 para $AUC_{0-28 \text{ d\acute{a}as}}$). Los pacientes con SLC

tratados con corticoesteroides tuvieron mayores niveles de expansión celular de Abecma, determinados por una mediana de $C_{\text{máx}}$ (N = 18) y un $AUC_{0-28\text{días}}$ (N = 18), 1,7 y 2,2 veces mayor, respectivamente, en comparación con los pacientes que no recibieron corticoesteroides (N = 109 para $C_{\text{máx}}$ y N = 107 para $AUC_{0-28\text{días}}$).

Vacunas vivas

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas víricas vivas durante o después del tratamiento con Abecma. Como medida de precaución, no se recomienda la vacunación con vacunas vivas durante al menos 6 semanas antes del inicio de la quimioterapia reductora del número de linfocitos, durante el tratamiento con Abecma y hasta la recuperación inmunitaria después del tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Antes de iniciar el tratamiento con Abecma, se debe verificar la ausencia de embarazo en las mujeres en edad fértil mediante una prueba de embarazo.

Ver la ficha técnica de fludarabina y ciclofosfamida para obtener información sobre la necesidad de un método anticonceptivo eficaz en los pacientes que reciben quimioterapia reductora del número de linfocitos.

No hay datos suficientes de exposición para proporcionar una recomendación relativa a la duración de la anticoncepción después del tratamiento con Abecma.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de idcabtagén vicleucel en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales para evaluar si idcabtagén vicleucel puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver sección 5.3).

Se desconoce si idcabtagén vicleucel puede ser transferido al feto. Según su mecanismo de acción, si las células transducidas atraviesan la placenta podrían provocar toxicidad fetal, incluyendo aplasia de células plasmáticas o hipogammaglobulinemia. Por tanto, no se recomienda utilizar Abecma durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Hay que informar a las mujeres embarazadas de los posibles riesgos para el feto. El embarazo tras el tratamiento con Abecma se debe consultar con el médico responsable del tratamiento.

En los recién nacidos de madres tratadas con Abecma se debe considerar la evaluación de los niveles de inmunoglobulinas.

Lactancia

Se desconoce si las células de idcabtagén vicleucel se excretan en la leche materna o se transfieren a los recién nacidos lactantes. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes. Se debe informar a las mujeres en periodo de lactancia de los posibles riesgos para los recién nacidos lactantes.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de idcabtagén vicleucel en la fertilidad. No se han evaluado los efectos de idcabtagén vicleucel sobre la fertilidad masculina ni femenina en estudios con animales.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Abecma sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Debido a las posibles reacciones adversas neurológicas de Abecma, incluyendo un estado mental alterado o convulsiones, los pacientes que reciban Abecma se deben abstener de conducir o utilizar máquinas pesadas o potencialmente peligrosas durante al menos 8 semanas tras la perfusión de Abecma o hasta la resolución de las reacciones adversas neurológicas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad que se describen en esta sección reflejan la exposición a Abecma en los ensayos KarMMa, CRB-401 y KarMMa-3, en los que 409 pacientes con mieloma múltiple en recaída y refractario recibieron Abecma. En KarMMa (N = 128) y CRB-401 (N = 56), la mediana de la duración del seguimiento (desde la perfusión de Abecma hasta la fecha de corte de los datos) fue de 20,8 meses. En KarMMa-3 (N = 225), la mediana de la duración del seguimiento fue de 29,3 meses.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron SLC (84,6 %), neutropenia (80,0 %), anemia (63,6 %), trombocitopenia (55,0 %), infecciones - patógeno no especificado (43,8 %), hipofosfatemia (33,3 %), diarrea (33,0 %), leucopenia (32,8 %), hipopotasemia (32,0 %), fatiga (29,8 %), náuseas (28,1 %), linfopenia (26,9 %), pirexia (24,7 %), infecciones víricas (23,2 %), cefalea (22,5 %), hipocalcemia (22,0 %), hipomagnesemia (21,3 %) y artralgia (20,0 %); otras reacciones adversas frecuentes que se produjeron con menor frecuencia y se consideraron clínicamente importantes fueron hipotensión (18,6 %), infección de las vías respiratorias altas (15,6 %), hipogammaglobulinemia (13,7 %), neutropenia febril (11,2 %), neumonía (11,0 %), temblores (5,6 %), somnolencia (5,6 %), encefalopatía (3,4 %), síncope (3,2 %) y afasia (2,9 %).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 57,2 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron SLC (10,3 %) y neumonía (7,1 %); otras reacciones adversas graves que se produjeron con menor frecuencia y se consideraron clínicamente importantes fueron neutropenia febril (4,2 %), pirexia (3,7 %), neutropenia (2,7 %), sepsis (2,7 %), estado confusional (2,4 %), linfocitosis hemofagocítica (1,7 %), trombocitopenia (1,5 %), encefalopatía (1,5 %), disnea (1,5 %), convulsiones (1,0 %), cambios en el estado mental (1,0 %), hipoxia (0,7 %) y coagulación intravascular diseminada (0,5 %).

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron neutropenia (77,3 %), anemia (50,9 %), trombocitopenia (42,5 %), leucopenia (31,5 %), linfopenia (25,9 %), hipofosfatemia (19,8 %), infecciones - patógeno no especificado (15,2 %), neutropenia febril (10,5 %), infecciones víricas (7,6 %), neumonía (6,8 %), hipertensión (6,6 %) hipocalcemia (5,6 %) e infecciones bacterianas (5,4 %).

Las reacciones adversas de grado 3 o 4 se observaron con mayor frecuencia en las 8 semanas iniciales tras la perfusión (93,2 %) que en las posteriores (58,1 %). Las reacciones adversas de grado 3 o 4 notificadas con mayor frecuencia en las 8 primeras semanas tras la perfusión fueron neutropenia (75,8 %), anemia (47,4 %), trombocitopenia (38,6 %), leucopenia (30,3 %), linfopenia (23,5 %) e hipofosfatemia (18,3 %).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 3 resume las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de 409 pacientes tratados con Abecma en los niveles de dosis permitidos de 150 a 540×10^6 linfocitos T-CAR positivos (ver el intervalo de dosis correspondiente de linfocitos T-CAR positivos viables en la Tabla 6 de la sección 5.1 en el ensayo KarMMa). Las reacciones adversas se presentan según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA y por frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3. Reacciones adversas observadas en los pacientes tratados con Abecma

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia de todos los grados
Infecciones e infestaciones ^a	Infecciones bacterianas Infecciones víricas Infecciones (patógeno no especificado) Infecciones fúngicas	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febril Linfopenia Anemia Coagulación intravascular diseminada	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de liberación de citoquinas Hipogammaglobulinemia Linfocitosis hemofagocítica*	Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia Hipopotasemia Hiponatremia Hipocalcemia Hipoalbuminemia Disminución del apetito Hipomagnesemia	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio Delirio ^b	Muy frecuentes Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía ^c Cefalea* Mareos ^d Afasia ^e Ataxia ^f Disfunción motora ^g Temblores Convulsiones Hemiparesia	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Taquicardia* Fibrilación auricular*	Muy frecuentes Frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión Hipotensión* ^h	Muy frecuentes Muy frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea Tos Edema pulmonar Hipoxia*	Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Frecuencia de todos los grados
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Diarrea Náuseas Estreñimiento Hemorragia gastrointestinal ⁱ	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia Mialgia	Muy frecuentes Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fiebre* Fatiga* ^j Edema ^k Escalofríos* Astenia	Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes
Exploraciones complementarias	Aumento de la alanina aminotransferasa Aumento de la aspartato aminotransferasa Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la proteína C-reactiva*	Muy frecuentes Muy frecuentes Frecuentes Frecuentes

* Reacción que se ha notificado como una manifestación del SLC.

^a Las reacciones adversas englobadas en la categoría de infecciones e infestaciones se han agrupado por tipo de patógeno y síndromes clínicos seleccionados.

^b El término “delirio” incluye delirios, desorientación, agitación, alucinaciones e inquietud.

^c El término “encefalopatía” incluye amnesia, bradifrenia, trastorno cognitivo, estado confusional, nivel de consciencia disminuido, trastorno de atención, discalculia, disgrafía, encefalopatía, habla incoherente, letargo, deterioro de la memoria, deterioro mental, cambios en el estado mental, encefalopatía metabólica, neurotoxicidad, somnolencia y estupor.

^d El término “mareos” incluye mareos, presíncope, síncope y vértigo.

^e El término “afasia” incluye afasia, disartria, habla lenta y trastorno del habla.

^f El término “ataxia” incluye ataxia, dismetría y alteración de la marcha.

^g El término “disfunción motora” incluye disfunción motora, espasmos musculares, debilidad muscular y parkinsonismo.

^h El término “hipotensión” incluye hipotensión e hipotensión ortostática.

ⁱ El término “hemorragia gastrointestinal” incluye hemorragia gastrointestinal, hemorragia gingival, hematoquecia, hemorragia hemorroidal, melenas y hemorragia bucal.

^j El término “fatiga” incluye fatiga y malestar general.

^k El término “edema” incluye edema, edema periférico, edema facial, edema generalizado e hinchazón periférica.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Síndrome de liberación de citoquinas

En los ensayos agrupados (KarMMa, CRB-401 y KarMMa-3), se produjo SLC en el 84,6 % de los pacientes tratados con Abecma. El SLC de grado 3 o superior (Lee et al, 2014) se produjo en el 5,1 % de los pacientes y el SLC con desenlace mortal (grado 5) en el 0,7 % de los pacientes. La mediana del tiempo hasta la aparición del SLC, de cualquier grado, fue de 1 día (intervalo: 1 a 17) y la mediana de la duración, de 4 días (intervalo: 1 a 63).

Las manifestaciones más frecuentes del SLC (≥ 10 %) fueron fiebre (82,6 %), hipotensión (29,1 %), taquicardia (24,7 %), escalofríos (18,8 %), hipoxia (15,9 %), cefalea (11,2 %) y proteína C reactiva elevada (10,5 %). Las reacciones de grado 3 o superior que pudieron observarse en asociación con el SLC fueron fibrilación auricular, síndrome de extravasación capilar, hipotensión, hipoxia y LHH/SAM.

De los 409 pacientes, el 59,7 % recibió tocilizumab; el 37,2 % recibió una dosis única mientras que el 22,5 % recibió más de 1 dosis de tocilizumab para el tratamiento del SLC. En conjunto, el 22,7 % de los pacientes recibió al menos 1 dosis de corticoesteroides para el tratamiento del SLC. De los 92 pacientes de los ensayos KarMMa y CRB-401 que recibieron la dosis objetivo de 450×10^6 linfocitos T-CAR positivos, el 54,3 % de los pacientes recibió tocilizumab y el 22,8 %, al menos 1 dosis de corticoesteroides para el tratamiento del SLC. De los 225 pacientes del ensayo KarMMa-3 que recibieron la perfusión de Abecma, el 71,6 % recibió tocilizumab y el 28,4 %

recibió al menos una dosis de corticoesteroides para el tratamiento del SLC. Para más información sobre monitorización y tratamiento, ver sección 4.4.

Reacciones adversas neurológicas

En los ensayos agrupados, de los 409 pacientes, independientemente de la atribución de la neurotoxicidad efectuada por el investigador, las reacciones adversas neurológicas o psiquiátricas más frecuentes ($\geq 5\%$) fueron cefalea (22,5 %), mareos (12,5 %), estado confusional (11,0 %), insomnio (10,3 %), ansiedad (5,9 %), temblores (5,6 %) y somnolencia (5,6 %). Otras reacciones adversas neurológicas que se produjeron con menor frecuencia y se consideran clínicamente importantes fueron encefalopatía (3,4 %) y afasia (2,9 %).

La neurotoxicidad identificada por los investigadores, que fue el método principal de evaluación de la neurotoxicidad asociada a los linfocitos T-CAR en los ensayos KarMMa y KarMMa-3, se produjo en 57 (16,1 %) de los 353 pacientes que recibieron Abecma, siendo de grado 3 o 4 en el 3,1 % de los pacientes (no hubo casos de grado 5). La mediana del tiempo hasta la aparición de la primera reacción fue de 3 días (intervalo: 1 a 317; un paciente presentó encefalopatía el día 317 como consecuencia del empeoramiento de la neumonía y la colitis por *Clostridium difficile*). La mediana de la duración fue de 3 días (intervalo: 1 a 252; un paciente presentó neurotoxicidad [grado máximo 3] 43 días después de la perfusión de ide-cel, que remitió al cabo de 252 días). En total, el 7,1 % de los pacientes recibió al menos 1 dosis de corticoesteroides para el tratamiento de la neurotoxicidad asociada a los linfocitos T-CAR.

En el ensayo KarMMa, de todos los niveles de dosis objetivo, el 7,8 % de los pacientes recibió al menos 1 dosis de corticoesteroides para el tratamiento de la neurotoxicidad asociada a los linfocitos T-CAR, mientras que a la dosis objetivo de 450×10^6 linfocitos T-CAR positivos, el 14,8 % de los pacientes recibió al menos 1 dosis de corticoesteroides.

En el ensayo KarMMa-3, de todos los pacientes que recibieron la perfusión de Abecma en el intervalo de dosis objetivo, el 6,7 % de los pacientes recibió al menos una dosis de corticoesteroides para el tratamiento de la neurotoxicidad asociada a los linfocitos T-CAR.

De los 353 pacientes de los ensayos KarMMa y KarMMa-3, las manifestaciones más frecuentes de la neurotoxicidad identificada por el investigador ($\geq 2\%$) fueron estado confusional (8,5 %), encefalopatía (3,4 %), somnolencia (2,8 %), afasia (2,5 %), temblores (2,3 %), alteración de la atención (2,0 %) y disgrafía (2,0 %). Para más información sobre monitorización y tratamiento, ver sección 4.4.

Neutropenia febril e infecciones

En los ensayos agrupados, un 62,8 % de los pacientes contrajo infecciones. El 23,2 % de los pacientes tuvo infecciones de grado 3 o 4. Se produjeron infecciones de grado 3 o 4 por un patógeno no especificado en un 15,2 %, infecciones virales en un 7,6 %, infecciones bacterianas en un 4,6 % e infecciones fúngicas en un 1,2 % de los pacientes. Se notificaron infecciones mortales por un patógeno no especificado en el 2,0 % de los pacientes, infecciones mortales de origen vírico o fúngico en el 0,7 % de los pacientes e infección bacteriana mortal en el 0,2 % de los pacientes. Para más información sobre monitorización y tratamiento, ver sección 4.4.

Tras la perfusión de Abecma, se observó neutropenia febril (grado 3 o 4) en el 10,8 % de los pacientes. La neutropenia febril puede ser concurrente con un SLC. Para más información sobre monitorización y tratamiento, ver sección 4.4.

Citopenias prolongadas

Es posible que los pacientes presenten citopenias prolongadas tras la quimioterapia reductora del número de linfocitos y la perfusión de Abecma. En los ensayos agrupados, el 38,2 % de los 395 pacientes que tuvieron neutropenia de grado 3 o 4 y el 71,3 % de los 230 pacientes que tuvieron trombocitopenia de grado 3 o 4 durante el primer mes tras la perfusión de Abecma no habían logrado la resolución de la reacción en la última evaluación del primer mes. De los 151 pacientes con neutropenia no resuelta en el mes 1, el 88,7 % se recuperó de la neutropenia de grado 3 o 4 con una

mediana de tiempo de recuperación desde la perfusión de Abecma de 1,9 meses. De los 164 pacientes con trombocitopenia no resuelta en el mes 1, el 79,9 % se recuperó de la trombocitopenia de grado 3 o 4 con una mediana de tiempo de recuperación de 2,0 meses. Para más información sobre monitorización y tratamiento, ver sección 4.4.

Hipogammaglobulinemia

En los ensayos agrupados, se notificaron casos de hipogammaglobulinemia en el 13,7 % de los pacientes tratados con Abecma, con una mediana de tiempo hasta la aparición de 90 días (intervalo: 1 a 326). Para más información sobre monitorización y tratamiento, ver sección 4.4.

Inmunogenicidad

Abecma puede inducir el desarrollo de anticuerpos anti-CAR. En los ensayos clínicos, la inmunogenicidad humoral de Abecma se midió mediante la determinación de anticuerpos anti-CAR en suero antes y tras la administración. En los ensayos agrupados de KarMMa, CRB-401 y KarMMa-3, el 3,2 % de los pacientes resultó positivo en la detección de anticuerpos anti-CAR antes de la perfusión y, tras la perfusión, se detectaron anticuerpos anti-CAR en el 56,2 % de los pacientes. No hay evidencia de que la presencia de anticuerpos anti-CAR antes o después de la perfusión afecte a la expansión celular, la seguridad o la eficacia de Abecma.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Los datos relativos a la sobredosis con Abecma son limitados.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XL07.

Mecanismo de acción

Abecma es un tratamiento a base de linfocitos T con receptores de antígeno quimérico (CAR) dirigido al antígeno de maduración de linfocitos B (BCMA), el cual se expresa en la superficie de las células plasmáticas normales y malignas. La estructura del CAR incluye un dominio anti-BCMA dirigido a la scFv para la especificidad antigénica, un dominio transmembrana, un dominio de activación de linfocitos T CD3-zeta y un dominio coestimulador 4-1BB. La activación específica de antígeno de Abecma da como resultado la proliferación de linfocitos T-CAR positivos, la secreción de citoquinas y la consecuente destrucción citolítica de las células con expresión de BCMA.

Eficacia clínica y seguridad

KarMMa-3

El ensayo KarMMa-3 fue un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado y controlado para evaluar la eficacia y la seguridad de Abecma, en comparación con esquemas de referencia, en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que habían recibido de dos a cuatro esquemas previos contra el mieloma, incluido un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteosoma y daratumumab, y que habían presentado refractariedad al esquema más reciente contra el mieloma. Se asignó un esquema de referencia a cada paciente antes de la aleatorización, en función del tratamiento

contra el mieloma más reciente del paciente. Los esquemas de referencia consistieron en daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DPd), daratumumab, bortezomib, dexametasona (DVd), ixazomib, lenalidomida, dexametasona (IRd), carfilzomib, dexametasona (Kd) o elotuzumab, pomalidomida, dexametasona (EPd). En los pacientes aleatorizados al grupo de Abecma, el esquema de referencia asignado debía utilizarse como tratamiento transitorio, si estaba clínicamente indicado.

El ensayo incluyó a pacientes que obtuvieron una respuesta (respuesta mínima o mejor) a al menos 1 esquema de tratamiento previo y tenían un estado funcional según ECOG de 0 o 1. El ensayo excluyó a los pacientes con afectación del SNC por el mieloma, antecedentes de trastornos del SNC (como convulsiones), alotrasplante de células madre previo o tratamiento previo con cualquier terapia génica para el cáncer, terapia celular en investigación para el cáncer o tratamientos dirigidos a BCMA, tratamiento en curso con inmunosupresores, aclaramiento de creatinina sérica <45 ml/min, aspartato aminotransferasa sérica (AST) o alanina aminotransferasa sérica (ALT) $>2,5$ veces el límite superior de la normalidad y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) <45 %. También se excluyó a los pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos $<1\ 000/\mu\text{l}$ y un recuento de plaquetas $<75\ 000/\mu\text{l}$ en los pacientes en los que <50 % de las células nucleadas de la médula ósea eran células plasmáticas, y un recuento de plaquetas $<50\ 000/\mu\text{l}$ en los pacientes en los que ≥ 50 % de las células nucleadas de la médula ósea eran células plasmáticas.

Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir Abecma (N = 254) o esquemas de referencia (N = 132) para el mieloma múltiple en recaída y refractario. La aleatorización se estratificó por edad, número de esquemas contra el mieloma previos y anomalías citogenéticas de alto riesgo. A los pacientes que recibieron esquemas de referencia se les permitió recibir Abecma una vez confirmada la progresión de la enfermedad.

Los pacientes aleatorizados a Abecma tenían que recibir quimioterapia reductora del número de linfocitos que consistía en ciclofosfamida ($300\ \text{mg}/\text{m}^2$ en perfusión IV diaria durante 3 días) y fludarabina ($30\ \text{mg}/\text{m}^2$ en perfusión IV diaria durante 3 días) comenzando 5 días antes de la fecha objetivo de la perfusión de Abecma. Se permitió hasta 1 ciclo de tratamiento antineoplásico con DPd, DVd, IRd, Kd o EPd para el control de la enfermedad (tratamiento transitorio) entre la aféresis y hasta 14 días antes del inicio de la quimioterapia reductora del número de linfocitos.

De los 254 pacientes aleatorizados a Abecma, 249 (98 %) se sometieron a leucaféresis y 225 (88,6 %) recibieron Abecma. De los 225 pacientes, 192 (85,3 %) recibieron tratamiento transitorio. Veintinueve pacientes no recibieron Abecma debido a la muerte (n = 4), acontecimiento adverso (n = 5), retirada del paciente (n = 2), decisión del médico (n = 7), incumplimiento de los criterios para el tratamiento con quimioterapia reductora del número de linfocitos (n = 8) o fallo en la fabricación (n = 3).

El intervalo de dosis permitido fue de 150 a 540×10^6 linfocitos T-CAR positivos. La mediana de la dosis real recibida fue de $445,3 \times 10^6$ linfocitos T-CAR positivos (intervalo: $174,9$ a $529,0 \times 10^6$ linfocitos T-CAR positivos). La mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la disponibilidad del medicamento fue de 35 días (intervalo: 24 a 102 días) y la mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la perfusión fue de 49 días (intervalo: 34 a 117 días).

De los 132 pacientes aleatorizados a esquemas de referencia, 126 (95,5 %) recibieron tratamiento. Seis pacientes suspendieron el ensayo sin haber llegado a recibir el tratamiento por progresión de la enfermedad (n = 1), retirada del paciente (n = 3) o decisión del médico (n = 2). A los pacientes que recibieron esquemas de referencia se les permitió recibir Abecma a solicitud del investigador, una vez confirmada la progresión de la enfermedad por el comité de revisión independiente (CRI) basándose en los criterios del Grupo Internacional de Trabajo sobre Mieloma (IMWG) y confirmada la

elegibilidad. De los pacientes elegibles, 69 (54,8 %) se sometieron a leucaféresis y 60 (47,6 %) recibieron Abecma.

En la Tabla 4 se resumen las características basales de los pacientes y de la enfermedad en el ensayo KarMMa-3.

Tabla 4. Características demográficas y de la enfermedad basales de los pacientes del ensayo KarMMa-3

Características	Abecma (N = 254)	Esquemas de referencia (N = 132)
Edad (años)		
Mediana (mín, máx)	63 (30; 81)	63 (42; 83)
≥65 años, n (%)	104 (40,9)	54 (40,9)
≥75 años, n (%)	12 (4,7)	9 (6,8)
Sexo, masculino, n (%)	156 (61,4)	79 (59,8)
Raza, n (%)		
Asiática	7 (2,8)	5 (3,8)
Negra	18 (7,1)	18 (13,6)
Blanca	172 (67,7)	78 (59,1)
Estado funcional ECOG, 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)
Pacientes con plasmocitoma extramedular, n (%)	61 (24,0)	32 (24,2)
Tiempo desde el diagnóstico inicial (años)		
n	251	131
mediana (mín, máx)	4,1 (0,6; 21,8)	4,0 (0,7; 17,7)
Trasplante previo de células madre, n (%)	214 (84,3)	114 (86,4)
Anomalía citogenética al inicio, n (%)^b		
Riesgo alto ^c	107 (42,1)	61 (46,2)
Riesgo no alto	114 (44,9)	55 (41,7)
No evaluable/faltante	33 (13,0)	16 (12,1)
Estadio ISS revisado al inicio (calculado)^d, n (%)		
Estadio I	50 (19,7)	26 (19,7)
Estadio II	150 (59,1)	82 (62,1)
Estadio III	31 (12,2)	14 (10,6)
Desconocido	23 (9,1)	10 (7,6)
Distribución de los esquemas contra el mieloma previos, n (%)		
2	78 (30,7)	39 (29,5)
3	95 (37,4)	49 (37,1)

Características	Abecma (N = 254)	Esquemas de referencia (N = 132)
4	81 (31,9)	44 (33,3)
Estado refractario a clases anteriores de tratamiento, n (%)		
IMiD	224 (88,2)	124 (93,9)
Inhibidor del proteosoma (IP)	189 (74,4)	95 (72,0)
Anticuerpos anti-CD38	242 (95,3)	124 (93,9)
Triple refractario^e, n (%)	164 (64,6)	89 (67,4)

ECOG = grupo oncológico cooperativo del Este; IMiD = agentes inmunomoduladores; ISS = sistema internacional de estadificación; máx = máximo; mín = mínimo.

^a Todos los sujetos tenían una puntuación del ECOG de 0 o 1 en la selección, pero la puntuación del ECOG puede ser >1 al inicio.

^b La anomalía citogenética al inicio se basó en la evaluación de citogenética inicial realizada por el laboratorio central, en caso de disponibilidad. En ausencia de disponibilidad de laboratorio central o desconocimiento de este, se utilizaron los resultados citogenéticos obtenidos antes de la selección.

^c El riesgo alto se define como la presencia de delección en el cromosoma 17p (del[17p]), de translocación de los cromosomas 4 y 14 (t[4;14]) o de translocación de los cromosomas 14 y 16 (t[14;16]).

^d El ISS revisado se calculó utilizando el estadio ISS al inicio, las anomalías citogenéticas y el valor de la lactato deshidrogenasa sérica.

^e Triple refractario se define como refractario a un agente inmunomodulador, a un inhibidor del proteosoma y a un anticuerpo anti-CD38.

La variable principal de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) según los criterios uniformes de respuesta para el mieloma múltiple del IMWG, determinados por un comité de revisión independiente (CRI). Otras medidas de eficacia fueron la tasa de respuesta global (TRG), la supervivencia global (SG) y los resultados comunicados por los pacientes. En un análisis intermedio preespecificado con una proporción de información del 80 % y una mediana de tiempo de seguimiento de 18,6 meses, Abecma demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SLP en comparación con el grupo de esquemas de referencia; HR = 0,493 (IC del 95 %: 0,38; 0,65; valor p bilateral <0,0001). Los resultados del análisis principal posterior (que se muestran en la Tabla 5 y la Figura 1), con una mediana del tiempo de seguimiento de 30,9 meses, fueron coherentes con el análisis intermedio.

Tabla 5. Resumen de los resultados de eficacia del ensayo KarMMa-3 (población por intención de tratar)

	Grupo de Abecma (N = 254)	Grupo de esquemas de referencia (N = 132)
Supervivencia libre de progresión		
Número de acontecimientos, n (%)	184 (72,4)	105 (79,5)
Mediana, meses [IC del 95 %] ^a	13,8 [11,8; 16,1]	4,4 [3,4; 5,8]
<i>Hazard ratio</i> [IC del 95 %] ^b	0,49 [0,38; 0,63]	
Tasa de respuesta global		
n (%)	181 (71,3)	56 (42,4)
IC del 95 % (%) ^c	(65,7; 76,8)	(34,0; 50,9)
Respuesta completa o mejor (RCe + RC)	111 (43,7)	7 (5,3)
RCe	103 (40,6)	6 (4,5)
RC	8 (3,1)	1 (0,8)

	Grupo de Abecma (N = 254)	Grupo de esquemas de referencia (N = 132)
RPMB	45 (17,7)	15 (11,4)
RP	25 (9,8)	34 (25,8)
DR si la mejor respuesta es RC		
N	111	7
Mediana, meses [IC del 95 %]	15,7 [12,1; 22,1]	24,1 [4,6; NA]
DR si la mejor respuesta es RP		
N	181	56
Mediana, meses [IC del 95 %]	16,5 [12,0; 19,4]	9,7 [5,4; 15,5]
Estado de negatividad de la EMR mediante NGS y \geqRC		
Tasa de negatividad de la EMR, n (%) ^d	57 (22,4)	1 (0,8)
IC del 95 % (%) ^c	(17,3; 27,6)	(0,0; 2,2)

IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; DR = duración de la respuesta; EMR = enfermedad mínima residual; RP = respuesta parcial; RCe = respuesta completa estricta; RPMB = respuesta parcial muy buena.

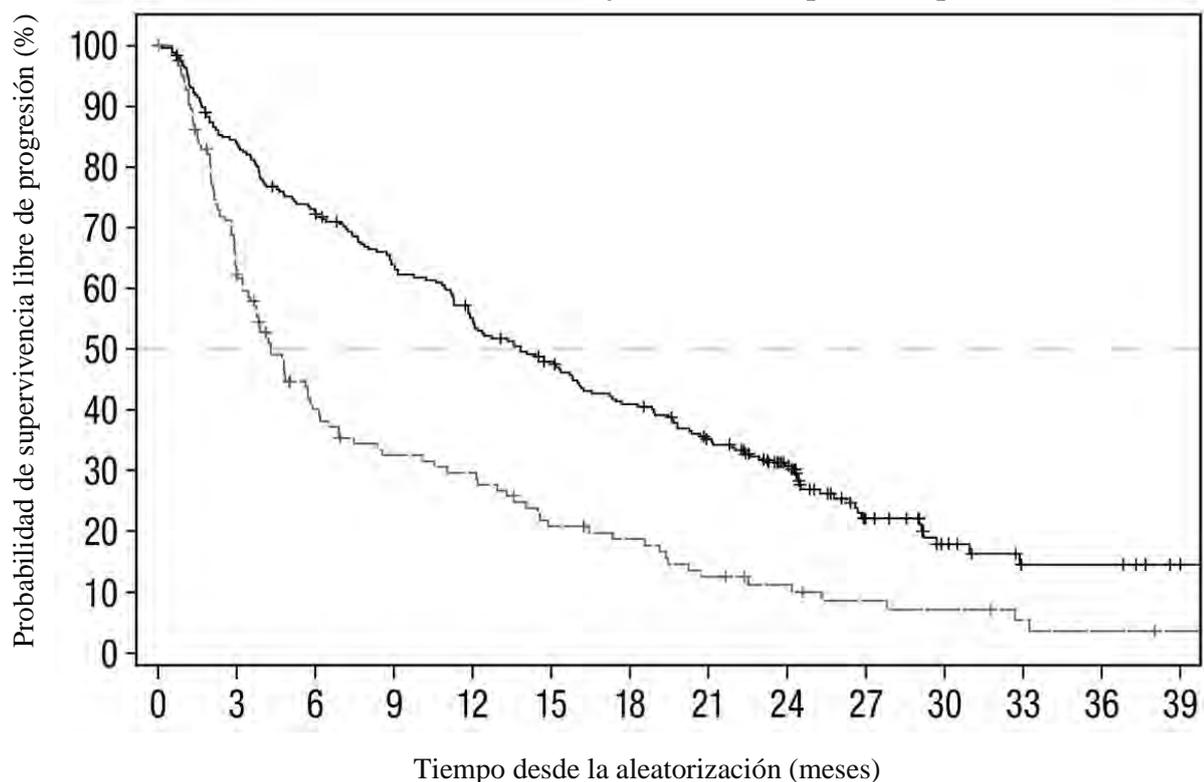
^a Estimación de Kaplan-Meier.

^b Basado en el modelo univariante estratificado de riesgos proporcionales de Cox.

^c Intervalo de confianza de Wald bilateral.

^d La negatividad de la ERM se definió como la proporción de todos los pacientes de la población ITT que alcanzaron la RC o la RC estricta y son negativos para la ERM en cualquier momento en los 3 meses anteriores a alcanzar la RC o la RC estricta hasta el momento de la progresión o la muerte. Basado en un umbral de 10^{-5} utilizando ClonoSEQ, un ensayo de secuenciación de nueva generación (NGS).

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión basada en la evaluación del CRI en el ensayo KarMMa-3 (población por intención de tratar)



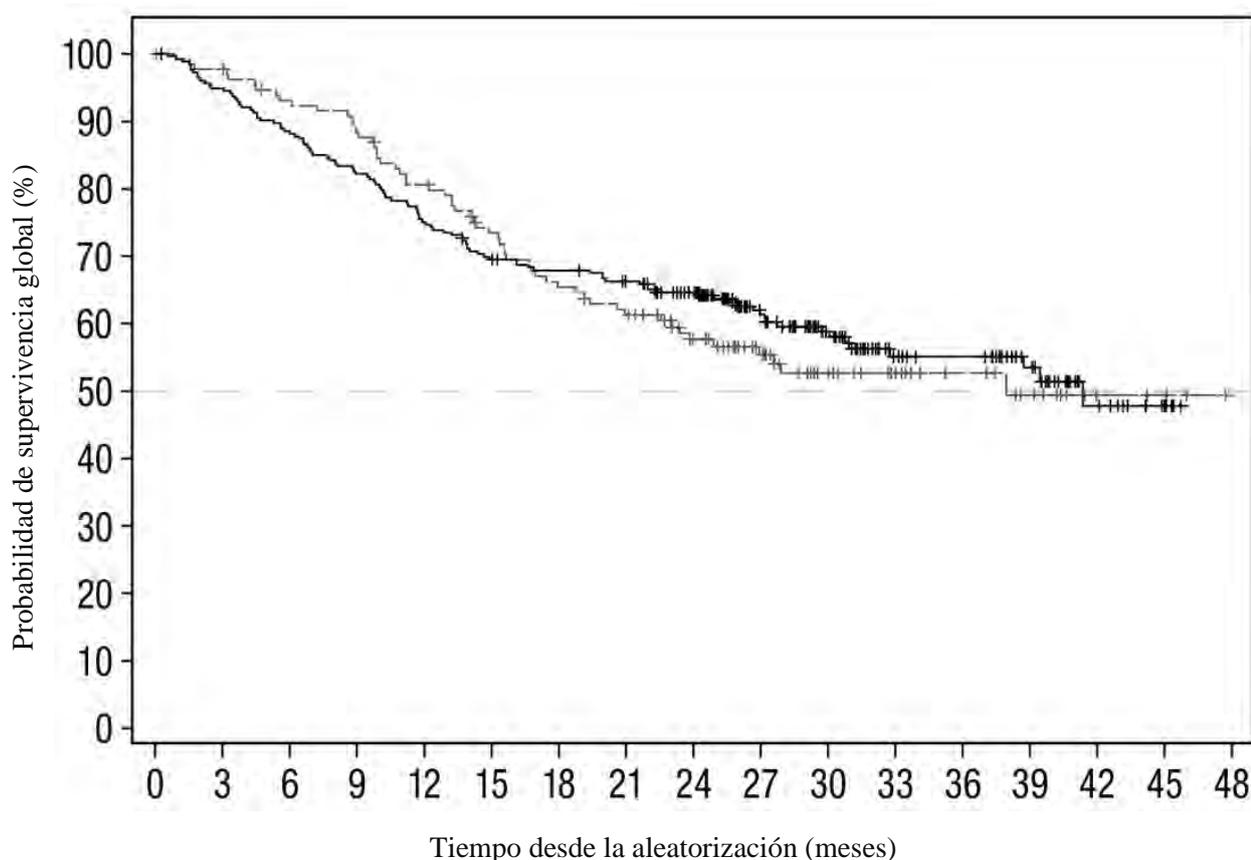
Número de sujetos en riesgo

— Abecma	254	206	177	153	131	111	94	77	54	25	14	7	7	2
- - - Esquemas de referencia	132	76	43	34	31	21	18	12	9	6	5	3	2	1

En el momento del análisis final de la SLP, se había alcanzado el 74 % de los acontecimientos previstos de SG. A los pacientes que recibieron esquemas de referencia se les permitió recibir Abecma una vez confirmada la progresión de la enfermedad, por lo que los datos de SG se vieron afectados por los datos de 74 (56,1 %) pacientes del grupo de esquemas de referencia que recibieron Abecma como tratamiento posterior. La mediana de la SG para Abecma fue de 41,4 meses (IC del 95 %: 30,9; no alcanzada) frente a los esquemas de referencia de 37,9 meses (IC del 95 %: 23,4; no alcanzada); HR = 1,01 (IC del 95 %: 0,73; 1,40). La Figura 2 muestra la curva de Kaplan-Meier para la SG en la población por intención de tratar (no corregida para el cruzamiento).

En comparación con el grupo de esquemas de referencia (9/132; 6,8 %), en el grupo de Abecma hubo una mayor proporción de pacientes que murieron en los 6 meses siguientes a la aleatorización (30/254; 11,8 %). De los 30 pacientes con un evento de muerte temprana en el grupo de Abecma, 17 nunca recibieron tratamiento con Abecma, y 13 de estos 17 murieron por progresión de la enfermedad. Los factores de alto riesgo como las anomalías citogenéticas de alto riesgo, el estadio III del R-ISS, la presencia de plasmocitoma extramedular o la alta carga tumoral (ver sección 4.4 sobre rápida progresión de la enfermedad) se asocian con un mayor riesgo de muerte temprana.

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier de la supervivencia global basada en la evaluación del CRI en el ensayo KarMMa-3 (población por intención de tratar)



Número de sujetos en riesgo

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

KarMMa

El ensayo KarMMa fue un ensayo abierto, multicéntrico y de un solo brazo, para evaluar la eficacia y la seguridad de Abecma en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que habían recibido al menos 3 tratamientos previos contra el mieloma, incluyendo un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38, y que habían presentado refractariedad a la última línea de tratamiento. Los pacientes con mieloma con afectación del SNC, antecedentes de otros tratamientos dirigidos a BCMA, alotrasplante de células madre, terapia génica previa u otro tratamiento previo con linfocitos T modificados genéticamente fueron excluidos del ensayo. Los pacientes con antecedentes de trastornos del SNC (como convulsiones), insuficiencia hepática, renal, medular, cardíaca o pulmonar, o tratamiento en curso con inmunosupresores también fueron excluidos.

El ensayo consistió en un periodo previo al tratamiento (selección, leucaféresis y tratamiento transitorio [en caso necesario]); un periodo de tratamiento (quimioterapia reductora del número de linfocitos y perfusión de Abecma); y un periodo posterior al tratamiento (en curso) durante un mínimo de 24 meses tras la perfusión de Abecma o hasta la documentación de progresión de la enfermedad, lo que ocurriera más tarde. El periodo de quimioterapia reductora del número de linfocitos fue un ciclo de 3 días de ciclofosfamida (perfusión diaria de 300 mg/m² IV durante 3 días) y fludarabina (perfusión diaria de 30 mg/m² IV durante 3 días) comenzando 5 días antes de la fecha prevista de perfusión de Abecma. Los pacientes permanecieron hospitalizados durante 14 días tras la perfusión de Abecma para monitorizar y tratar los posibles casos de SLC y neurotoxicidad.

De los 140 pacientes que fueron incluidos (es decir, que se sometieron a la leucaféresis), 128 pacientes recibieron la perfusión de Abecma. De los 140 pacientes, solo uno no recibió el medicamento debido a un fallo de fabricación. Once pacientes no fueron tratados con Abecma por decisión del médico (n = 3), retirada del paciente (n = 4), acontecimientos adversos (n = 1), progresión de la enfermedad (n = 1) o muerte (n = 2) antes del tratamiento con Abecma.

Se permitió la administración de tratamientos antineoplásicos para el control de la enfermedad (transitorios) entre la aféresis y la linfodepleción, respetando un margen de al menos 14 días entre la última dosis y el inicio de la quimioterapia reductora del número de linfocitos. De los 128 pacientes tratados con Abecma, la mayoría (87,5 %) recibió tratamiento antineoplásico para el control de la enfermedad a criterio del investigador.

Las dosis objetivo del ensayo clínico fueron 150, 300 o 450 × 10⁶ linfocitos T-CAR positivos por perfusión. El intervalo de dosis permitido fue de 150 a 540 × 10⁶ linfocitos T-CAR positivos. En la Tabla 6 a continuación se muestran los niveles de dosis objetivo utilizados en el ensayo clínico basados en los linfocitos T-CAR positivos totales y el intervalo correspondiente de la dosis real administrada, definida como linfocitos T-CAR positivos viables.

Tabla 6. Dosis de linfocitos T-CAR positivos totales con el correspondiente intervalo de dosis de linfocitos T-CAR positivos viables (× 10⁶) – ensayo KarMMa

Dosis objetivo basada en los linfocitos T-CAR positivos totales, incluidas las células viables y no viables (× 10⁶)	Linfocitos T-CAR positivos viables (× 10⁶) (mín, máx)
150	133 a 181
300	254 a 299
450	307 a 485

En la Tabla 7 se resumen las características basales de los pacientes y de la enfermedad de la población incluida y tratada en el ensayo.

Tabla 7. Datos basales demográficos/características de la enfermedad de la población del ensayo – ensayo KarMMa

Característica	Total de incluidos (N = 140)	Total de tratados (N = 128)
Edad (años)		
Mediana (mín, máx)	60,5 (33, 78)	60,5 (33, 78)
≥65 años, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥75 años, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Sexo, masculino, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Raza, n (%)		
Asiática	3 (2,1)	3 (2,3)
Negra	8 (5,7)	6 (4,7)
Blanca	113 (80,7)	103 (80,5)
Estado funcional ECOG, n (%)		
0	60 (42,9)	57 (44,5)
1	77 (55,0)	68 (53,1)
2 ^a	3 (2,1)	3 (2,3)

Característica	Total de incluidos (N = 140)	Total de tratados (N = 128)
Pacientes con plasmocitoma extramedular, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Tiempo desde el diagnóstico inicial (años), mediana (mín, máx)	6 (1,0; 17,9)	6 (1,0; 17,9)
Trasplante previo de células madre, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Riesgo citogenético alto al inicio^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Estadio ISS revisado al inicio (calculado)^d, n (%)		
Estadio I	14 (10,0)	14 (10,9)
Estadio II	97 (69,3)	90 (70,3)
Estadio III	26 (18,6)	21 (16,4)
Desconocido	3 (2,1)	3 (2,3)
Número de tratamientos previos contra el mieloma^e, mediana (mín, máx)	6 (3; 17)	6 (3; 16)
Triple refractario^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Aclaramiento de creatinina (ml/min), n (%)		
<30	3 (2,1)	1 (0,8)
30 a <45	9 (6,4)	8 (6,3)
45 a <60	13 (9,3)	10 (7,8)
60 a <80	38 (27,1)	36 (28,1)
≥80	77 (55,0)	73 (57,0)

máx = máximo; mín = mínimo.

^a Estos pacientes tuvieron puntuaciones del ECOG <2 en la selección para la determinación de la elegibilidad, pero posteriormente empeoraron a ≥2 al inicio, antes del comienzo de la quimioterapia reductora del número de linfocitos.

^b Las anomalías citogenéticas al inicio se basaron en la evaluación de citogenética inicial realizada por el laboratorio central, en caso de disponibilidad. En ausencia de disponibilidad de laboratorio central o desconocimiento de este, se utilizaron los resultados citogenéticos obtenidos antes de la selección.

^c El riesgo alto se define como la presencia de delección en el cromosoma 17p (del[17p]), de translocación de los cromosomas 4 y 14 (t[4;14]) o de translocación de los cromosomas 14 y 16 (t[14;16]).

^d El ISS revisado se calculó utilizando el estadio ISS al inicio, las anomalías citogenéticas y el valor de la lactato deshidrogenasa sérica.

^e La inducción con o sin trasplante de células madre hematopoyéticas y con o sin tratamiento de mantenimiento se consideró un solo tratamiento.

^f Triple refractario se define como refractario a un agente inmunomodulador, a un inhibidor del proteosoma y a un anticuerpo anti-CD38.

La mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la disponibilidad del medicamento fue de 32 días (intervalo: 24 a 55 días) y la mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la perfusión, de 40 días (intervalo: 33 a 79 días). La mediana de dosis real recibida de entre todas las dosis objetivo del ensayo clínico fue de $315,3 \times 10^6$ linfocitos T-CAR positivos (intervalo: 150,5 a 518,4).

La eficacia se evaluó sobre la base de la tasa de respuesta global (TRG), la tasa de respuesta completa (RC) y la duración de la respuesta (DR), determinadas por un comité de revisión independiente. Otras variables de la eficacia incluyeron la enfermedad mínima residual (EMR) determinada mediante secuenciación de última generación (NGS).

Los resultados de eficacia de las dosis objetivo del ensayo clínico (150 a 450×10^6 linfocitos T-CAR positivos) se muestran en la Tabla 8. La mediana del seguimiento del total de pacientes tratados con Abecma fue de 19,9 meses.

Tabla 8. Resumen de eficacia del ensayo KarMMa

	Incluidos (N = 140)	Población tratada Dosis objetivo de Abecma (linfocitos T-CAR positivos)			
		150×10^6 (N = 4)	300×10^6 (N = 70)	450×10^6 (N = 54)	Total 150 a 450×10^6 (N = 128)
Tasa de respuesta global (RCe+RC+RPMB+RP), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
IC del 95 % ^c	59,4; 74,9	6,8; 93,2	56,4; 79,1	68,6; 90,7	65,8; 81,1
RC o mejor, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
IC del 95 % ^c	22,4; 37,6	0,6; 80,6	18,4; 40,6	25,9; 53,1	24,7; 40,9
RPMB o mejor, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
IC del 95 % ^c	40,3; 56,9	6,8; 93,2	32,4; 56,7	50,6; 77,3	44,5; 61,8
EMR negativa^d y \geqRC					
Basado en pacientes tratados	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
IC del 95 %	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
Tiempo hasta la respuesta, n	94	2	48	44	94
Mediana (meses)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Mín, máx	0,5; 8,8	1,0; 1,0	0,5; 8,8	0,9; 2,0	0,5; 8,8
Duración de la respuesta (RP o mejor)^e, n	94	2	48	44	94
Mediana (meses)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
IC del 95 %	8,0; 11,4	2,8; 28,8	5,4; 11,0	10,3; 17,0	8,0; 11,4

CAR = receptor de antígeno quimérico; IC = intervalo de confianza; RC = respuesta completa; EMR = enfermedad mínima residual; NE = no estimable; RP = respuesta parcial; RCe = respuesta completa estricta; RPMB = respuesta parcial muy buena.

^a Todos los pacientes que se sometieron a leucaféresis.

^b La dosis de 150×10^6 linfocitos T-CAR positivos no forma parte del intervalo de dosis aprobado.

^c Para la “población total tratada” y la “población total incluida”: IC de Wald; para los niveles de dosis objetivo individuales: IC exacto de Clopper-Pearson.

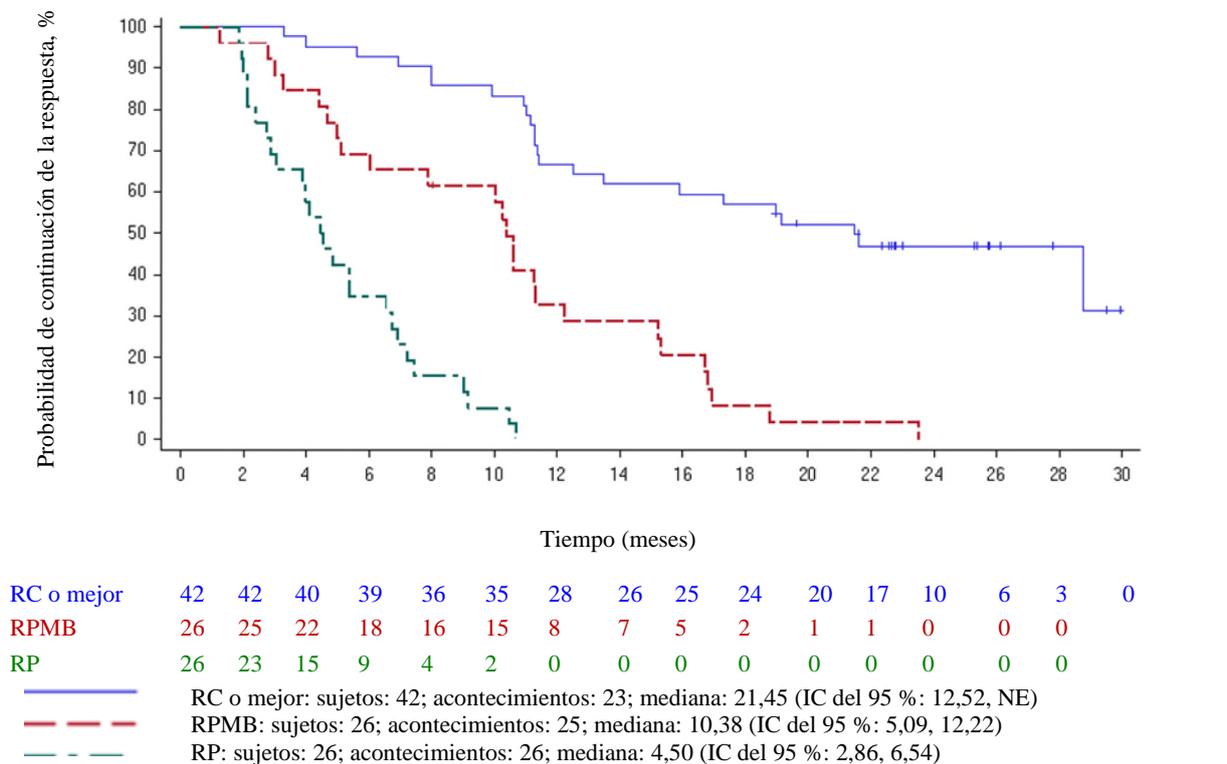
^d Basado en un umbral de 10^{-5} mediante un análisis de secuenciación de última generación. El IC del 95 % para el porcentaje de negatividad de EMR utiliza el IC exacto de Clopper-Pearson para los niveles de dosis objetivo individuales así como para la población tratada.

^e La mediana y el IC del 95 % se basan en el método de Kaplan-Meier.

Nota: La dosis objetivo es de 450×10^6 linfocitos T-CAR positivos en un intervalo de 150 a 540×10^6 linfocitos T-CAR positivos. La dosis de 150×10^6 linfocitos T-CAR positivos no forma parte del intervalo de dosis aprobado.

La curva de Kaplan-Meier de la duración de la respuesta por mejor respuesta global se muestra en la Figura 3.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la duración de la respuesta basada en la evaluación del comité de revisión independiente conforme a los criterios del IMWG, según la mejor respuesta global (población tratada con Abecma – ensayo KarMMA)



IC = intervalo de confianza; IMWG = Grupo Internacional de Trabajo del Mieloma Múltiple (International Myeloma Working Group); NE = no estimable. En la Figura 3 se incluyen dos pacientes con la dosis de 150×10^6 linfocitos T-CAR positivos, que no forma parte del intervalo de dosis aprobado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

En los ensayos clínicos de Abecma, 163 (39,9 %) pacientes tenían 65 años de edad o más y 17 (4,2 %) pacientes, 75 años de edad o más. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad ni en la eficacia de Abecma entre estos pacientes y los pacientes menores de 65 años.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Abecma en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de neoplasias malignas de los linfocitos B maduros (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la perfusión de Abecma, los linfocitos T-CAR positivos proliferan y experimentan una rápida expansión multilogarítmica, lo que va seguido de un declive biexponencial. La mediana del tiempo hasta la máxima expansión en sangre periférica ($T_{m\acute{a}x}$) se alcanzó a los 11 días tras la perfusión.

Abecma puede persistir en sangre periférica hasta 1 año tras la perfusión.

La concentración del transgén de Abecma se asoció de forma positiva con la respuesta tumoral objetiva (respuesta parcial o mejor). En los pacientes que recibieron Abecma en el ensayo KarMMA-3, la mediana de los niveles de $C_{m\acute{a}x}$ en los pacientes con respuesta (N = 180) fue aproximadamente 5,4 veces mayor en comparación con los niveles correspondientes en los pacientes no respondedores (N = 40). La mediana del $AUC_{0-28 \text{ días}}$ en los pacientes con respuesta (N = 180) fue aproximadamente

5,5 veces mayor que en los pacientes no respondedores (N = 38). En los pacientes que recibieron Abecma en el ensayo KarMMA, la mediana de la $C_{m\acute{a}x}$ en los pacientes con respuesta (N = 93) fue aproximadamente 4,5 veces mayor a la de los pacientes no respondedores (N = 34). La mediana del $AUC_{0-28 \text{ d\acute{a}as}}$ en los pacientes con respuesta (N = 93) fue aproximadamente 5,5 veces mayor que en los pacientes no respondedores (N = 32).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

No se realizaron estudios de Abecma en pacientes con insuficiencia renal ni hepática.

Efectos de la edad, el peso, el sexo o la raza

La edad (intervalo: 30 a 81 años) no tuvo ningún impacto sobre los parámetros de la expansión de Abecma. No se ha evaluado la farmacocinética de Abecma en pacientes menores de 18 años.

Los pacientes con un peso corporal menor presentaron una mayor expansión celular. Dada la gran variabilidad en la farmacocinética de la expansión celular, el efecto global del peso sobre los parámetros de expansión de Abecma no se considera clínicamente relevante.

El sexo no tuvo impacto alguno sobre los parámetros de la expansión de Abecma.

La raza y la etnia no tuvieron un impacto significativo sobre los parámetros de la expansión de Abecma.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Abecma está constituido por linfocitos T humanos y, por tanto, no hay análisis representativos *in vitro*, modelos *ex vivo* ni modelos *in vivo* que puedan abordar con exactitud las características toxicológicas del medicamento para uso humano. En consecuencia, no se han realizado estudios tradicionales de toxicología para el desarrollo del medicamento. No se han realizado estudios de carcinogenicidad ni de genotoxicidad.

Los estudios de expansión *in vitro* de donantes sanos y pacientes no mostraron indicios de transformación ni de inmortalización, y tampoco integración preferente cerca de los genes de interés en los linfocitos T de Abecma.

Dada la naturaleza del medicamento, no se han llevado a cabo estudios preclínicos sobre fertilidad, reproducción y desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

CryoStor CS10 (contiene dimetilsulfóxido)

Cloruro sódico

Gluconato sódico

Acetato de sodio trihidrato

Cloruro potásico

Cloruro de magnesio

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

1 año.

Cada bolsa se debe perfundir en el plazo de 1 hora desde el inicio de la descongelación. Tras la descongelación, el volumen del medicamento para la perfusión se debe mantener a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Abecma debe conservarse en la fase de vapor del nitrógeno líquido (≤ -130 °C) y debe permanecer congelado hasta que el paciente esté listo para el tratamiento, a fin de garantizar la disponibilidad de células viables para administrarlas al paciente. El medicamento descongelado no debe volver a congelarse.

Para las condiciones de conservación tras la descongelación del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Bolsa(s) de crioconservación de etilvinilacetato con tubo de adición sellado que contiene 10-30 ml (bolsa de 50 ml), 30-70 ml (bolsa de 250 ml) o 55-100 ml (bolsa de 500 ml) de dispersión celular.

Cada bolsa de crioconservación está envasada individualmente en un cartucho de metal.

Una dosis de tratamiento individual comprende una o más bolsas de perfusión del mismo tamaño y volumen de llenado.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Abecma debe transportarse dentro de la instalación en recipientes cerrados, a prueba de rotura y a prueba de fugas.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen Abecma deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Preparación previa a la administración

Antes de la perfusión de Abecma, se debe confirmar que la identidad del paciente coincide con los identificadores del paciente que figuran en el(los) cartucho(s), la(s) bolsa(s) de perfusión y el certificado de liberación para perfusión (RfIC) de Abecma. La bolsa de perfusión de Abecma no se debe extraer del cartucho si la información que figura en la etiqueta específica del paciente no coincide con la identidad del paciente a tratar. En caso de discrepancias entre las etiquetas y los identificadores del paciente, se debe contactar inmediatamente con la compañía.

Si se ha recibido más de una bolsa de perfusión para el tratamiento, se debe descongelar cada bolsa de una en una. Se debe coordinar el tiempo de descongelación de Abecma con la perfusión. La hora de inicio de la perfusión se debe confirmar por adelantado y se debe ajustar al tiempo de descongelación para que Abecma esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté preparado.

Descongelación

- Sacar la bolsa de perfusión de Abecma del cartucho e inspeccionarla para detectar cualquier pérdida de la integridad del envase, como roturas o grietas, antes de la descongelación. Si

parece que la bolsa de perfusión está dañada o tiene fugas, no se debe perfundir y se desechará de acuerdo con las guías locales de manipulación de residuos biológicos humanos.

- Colocar la bolsa de perfusión dentro de una segunda bolsa estéril.
- Descongelar Abecma a unos 37 °C utilizando un dispositivo de descongelación autorizado o un baño de agua hasta que no quede hielo visible en la bolsa de perfusión. Mezclar suavemente el contenido de la bolsa para dispersar los grumos de material celular. Si quedan algunos grupos de células visibles, seguir mezclando suavemente el contenido de la bolsa. Los pequeños grumos de material celular se deben dispersar mezclándolos suavemente de forma manual. No lavar, poner boca abajo ni resuspender Abecma en un nuevo medio antes de la perfusión.

Administración

- Cebe la vía del equipo de perfusión con una solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) antes de la perfusión.
- Perfunda Abecma en el plazo de 1 hora desde el inicio de la descongelación a la máxima velocidad tolerada mediante flujo por gravedad.
- Una vez perfundido todo el contenido de la bolsa de perfusión, se debe enjuagar la vía con una solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) a la misma velocidad de perfusión, con el fin de garantizar la administración de la totalidad del medicamento.
- Todas las demás bolsas de perfusión del paciente identificado se administrarán siguiendo el mismo procedimiento.

Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre la manipulación de materiales de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Abecma deben descontaminarse con un desinfectante adecuado.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con Abecma (residuos sólidos y líquidos) deben manipularse y eliminarse como residuos potencialmente infecciosos de conformidad con las orientaciones locales sobre la manipulación de material de origen humano.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1539/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 18/agosto/2021

Fecha de la última renovación: 08/junio/2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Celgene Corporation
Building S12
556 Morris Avenue
Summit, NJ 07901
Estados Unidos

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Países Bajos

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Elementos clave:

Disponibilidad de tocilizumab y cualificación del centro a través del programa de distribución controlada

El TAC se encargará de garantizar que los hospitales y centros asociados que dispensen Abecma estén cualificados de acuerdo con el programa de distribución controlada de la siguiente manera:

- garantizando en las instalaciones la disponibilidad inmediata de una dosis de tocilizumab por paciente antes de la perfusión de Abecma. El centro de tratamiento debe tener disponibilidad de una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas posteriores a cada dosis anterior. En el caso excepcional de que no haya tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, garantizando la disponibilidad de medidas alternativas adecuadas en el centro, en vez de tocilizumab, para tratar el SLC.
- garantizando que los profesionales sanitarios implicados en el tratamiento del paciente hayan completado el programa informativo.

Programa informativo

Antes del lanzamiento de Abecma en cada Estado miembro, el TAC debe acordar con las autoridades nacionales competentes el contenido y el formato de los materiales informativos.

Programa informativo para los profesionales sanitarios

Todos los profesionales sanitarios que vayan a prescribir, dispensar y administrar Abecma deben recibir una guía para profesionales sanitarios que contendrá información sobre lo siguiente:

- identificación de SLC y reacciones adversas neurológicas graves;
- tratamiento del SLC y de las reacciones adversas neurológicas graves;
- monitorización adecuada del SLC y de las reacciones neurológicas graves;
- provisión de toda la información relevante a los pacientes;
- verificación en las instalaciones de la disponibilidad inmediata de una dosis de tocilizumab por paciente antes de la perfusión de Abecma. El centro de tratamiento debe tener disponibilidad de una dosis adicional de tocilizumab en las 8 horas posteriores a cada dosis anterior. En el caso excepcional de que no haya tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, se debe garantizar que se dispone de medidas alternativas adecuadas en el centro para tratar el SLC;
- información de contacto para análisis de las muestras tumorales tras la aparición de una neoplasia maligna secundaria originada en los linfocitos T;
- información sobre el estudio de seguimiento a largo plazo de la seguridad y la eficacia, y la importancia de contribuir a dicho estudio;
- garantía de que las reacciones adversas se comuniquen de forma adecuada y apropiada;
- garantía de que se proporcionan instrucciones detalladas sobre el procedimiento de descongelación.

Programa informativo para los pacientes

Todos los pacientes tratados con Abecma deben recibir una tarjeta del paciente que contendrá los siguientes mensajes clave:

- los riesgos del SLC y las reacciones adversas neurológicas graves relacionadas con Abecma;
- la necesidad de notificar al médico de inmediato los síntomas de sospecha de SLC y neurotoxicidad;
- la necesidad de permanecer cerca del centro donde se ha recibido Abecma durante al menos 4 semanas tras la perfusión de Abecma;
- la necesidad de llevar la tarjeta del paciente en todo momento;

- un recordatorio a los pacientes para que muestren la tarjeta del paciente a todos los profesionales sanitarios, incluso en casos de emergencia, y un mensaje para los profesionales sanitarios de que el paciente está usando Abecma;
 - campos para registrar los datos de contacto del médico prescriptor y el número de lote.
- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
A fin de caracterizar mejor la eficacia y la seguridad a largo plazo de Abecma en pacientes adultos con mieloma múltiple en recaída y refractario que hayan recibido al menos tres tratamientos previos, incluidos un agente inmunomodulador, un inhibidor del proteosoma y un anticuerpo anti-CD38, y que hayan demostrado progresión de la enfermedad con el último tratamiento, el TAC llevará a cabo y presentará los resultados de un estudio prospectivo basado en los datos de un registro, según un protocolo acordado.	Se presentarán informes intermedios de acuerdo con el PGR Informe final: 1Q 2043

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR (CARTUCHO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Abecma 260 – 500 × 10⁶ células dispersión para perfusión
idecabtagén vicleucel (linfocitos T-CAR+ viables)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Linfocitos T humanos autólogos modificados genéticamente *ex vivo* utilizando un vector lentiviral que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que reconoce el BCMA.

Contiene 260 – 500 × 10⁶ linfocitos T-CAR+ viables.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: CryoStor CS10 (contiene dimetilsulfóxido), cloruro sódico, gluconato sódico, acetato de sodio trihidrato, cloruro potásico, cloruro de magnesio y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión

10-30 ml por bolsa

30-70 ml por bolsa

55-100 ml por bolsa

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

No irradiar.

Vía intravenosa.

Mezclar suavemente el contenido de la bolsa durante la descongelación.

NO utilizar un filtro de leucodepleción.

Identificar correctamente al receptor y el producto.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Solo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar congelado en la fase de vapor del nitrógeno líquido (≤ -130 °C).

No descongelar el medicamento hasta su uso.

No volver a congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas.

El medicamento que no se utilice o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1539/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO**SEC:**

Nombre:

Apellidos:

Fecha de nacimiento del paciente:

Identificador de aféresis/DIN:

JOIN:

Lote:

Identificador de la bolsa:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO**

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

BOLSA DE PERFUSIÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Abecma 260 – 500 × 10⁶ células dispersión para perfusión
idecabtagén vicleucel (linfocitos T-CAR+ viables)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Linfocitos T humanos autólogos modificados genéticamente ex vivo utilizando un vector lentiviral que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que reconoce el BCMA.
Contiene 260 – 500 × 10⁶ linfocitos T-CAR+ viables.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

También contiene: CryoStor CS10 (contiene dimetilsulfóxido), cloruro sódico, gluconato sódico, acetato de sodio trihidrato, cloruro potásico, cloruro de magnesio y agua para preparaciones inyectables. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Dispersión para perfusión
10-30 ml por bolsa
30-70 ml por bolsa
55-100 ml por bolsa

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
No irradiar.
Vía intravenosa.
Mezclar suavemente el contenido de la bolsa durante la descongelación.
NO utilizar un filtro de leucodepleción.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Solo para uso autólogo.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar congelado en la fase de vapor del nitrógeno líquido (≤ -130 °C).
No descongelar el medicamento hasta su utilización.
No volver a congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas.
El medicamento que no se utilice o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1539/001

13. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO**SEC:**

Nombre:

Apellidos:

Fecha de nacimiento del paciente:

Identificador de aféresis/DIN:

JOIN:

Lote:

Identificador de la bolsa:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO**

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

No procede.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

No procede.

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL CERTIFICADO DE LIBERACIÓN PARA PERFUSIÓN (RfIC) QUE SE INCLUYE CON CADA ENVÍO PARA UN PACIENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Abecma 260 – 500×10^6 células dispersión para perfusión
idecabtagén vicleucel (linfocitos T-CAR+ viables)

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Linfocitos T humanos autólogos modificados genéticamente *ex vivo* utilizando un vector lentiviral que codifica un receptor de antígeno quimérico (CAR) que reconoce el BCMA.

3. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES, Y DOSIS DEL MEDICAMENTO

Identificador de la bolsa para administración	Volumen real de llenado (ml)*	Número de linfocitos T-CAR+ viables por bolsa
Identificador de la bolsa:		
Identificador de la bolsa: <input type="checkbox"/> NP		
Identificador de la bolsa: <input type="checkbox"/> NP		
Identificador de la bolsa: <input type="checkbox"/> NP		
Identificador de la bolsa: <input type="checkbox"/> NP		
Identificador de la bolsa: <input type="checkbox"/> NP		
Identificador de la bolsa: <input type="checkbox"/> NP		
Identificador de la bolsa: <input type="checkbox"/> NP		
Número total de bolsas para administración	Volumen de dosis total	Dosis (número total de linfocitos T-CAR+ viables)

*El volumen real es el volumen de medicamento llenado en cada bolsa y puede no ser el mismo que el volumen objetivo mencionado en la etiqueta de la bolsa de medicamento.

4. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

5. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

GUARDE ESTE DOCUMENTO Y CONSÚLTELO DURANTE LA PREPARACIÓN PARA LA ADMINISTRACIÓN DE ABECMA.

Solo para uso autólogo.

6. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No procede.

7. FECHA DE CADUCIDAD Y OTRA INFORMACIÓN ESPECÍFICA DEL LOTE

Información del producto y de la dosis

Fabricado por:	
Fecha de fabricación:	
Fecha de caducidad:	
Porcentaje de viabilidad celular:	

8. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas.

El medicamento que no se utilice o el material de desecho deben eliminarse de conformidad con las directrices locales sobre la manipulación de residuos de materiales de origen humano.

9. NÚMERO DE LOTE, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO

Datos del paciente

Nombre:		Apellidos:	
Fecha de nacimiento del paciente:		Lote:	
JOIN:		País:	
Identificador de aféresis/DIN:			
SEC:			

10. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

11. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/21/1539/001

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Abecma 260 - 500 × 10⁶ células dispersión para perfusión idecabtagén vicleucel (linfocitos T-CAR+ viables)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que le administren este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Su médico le entregará una tarjeta de información para el paciente. Lea la tarjeta atentamente y siga las instrucciones que contiene.
- Muestre siempre la tarjeta de información para el paciente al médico o enfermero cuando los vea o si acude a un hospital.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Abecma y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Abecma
3. Cómo se administra Abecma
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Abecma
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Abecma y para qué se utiliza

Qué es Abecma

Abecma es un tipo de medicamento llamado “terapia celular genéticamente modificada”. El principio activo del medicamento es idecabtagén vicleucel, que se elabora a partir de sus propios glóbulos blancos, llamados linfocitos T.

Para qué se utiliza Abecma

Abecma se utiliza para tratar a adultos con mieloma múltiple, que es un cáncer de la médula ósea. Se administra cuando tratamientos anteriores para su cáncer no han funcionado o el cáncer ha reaparecido.

Cómo funciona Abecma

Se recogen los glóbulos blancos de su sangre y se modifican genéticamente a fin de que puedan dirigirse a las células del mieloma presentes en su organismo. Cuando Abecma se perfunde en su sangre, los glóbulos blancos modificados atacarán las células del mieloma.

2. Qué necesita saber antes de que le administren Abecma

No debe recibir Abecma

- si es alérgico a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.

- si es alérgico a alguno de los componentes de los medicamentos que se le administrarán como quimioterapia reductora del número de linfocitos, que buscan preparar su organismo para el tratamiento con Abecma.

Advertencias y precauciones

Antes de recibir Abecma debe informar a su médico si:

- tiene problemas de pulmón o de corazón.
- tiene la presión arterial baja.
- ha recibido un trasplante de células madre en los últimos 4 meses.
- presenta signos o síntomas de enfermedad de injerto contra huésped. Esta enfermedad ocurre cuando las células trasplantadas atacan al propio organismo y provoca síntomas como erupción cutánea, náuseas, vómitos, diarrea y sangre en las heces.
- tiene una infección. Recibirá tratamiento para la infección antes de la administración de Abecma.
- nota que los síntomas del cáncer están empeorando. En el caso del mieloma múltiple, estos pueden ser fiebre, sensación de debilidad, dolor de huesos o pérdida de peso sin causa aparente.
- ha padecido una infección por citomegalovirus (CMV), virus de la hepatitis B o C o virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- le han vacunado en las 6 semanas anteriores o tiene previsto recibir una vacuna en los próximos meses.

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores (o no está seguro), consulte a su médico antes de que le administren Abecma.

Pruebas y exploraciones

Antes de recibir Abecma, su médico

- Examinará sus pulmones, corazón y presión arterial.
- Buscará signos de infección (cualquier infección se tratará antes de administrarle Abecma).
- Comprobará si su cáncer está empeorando.
- Le hará un análisis para detectar infección por CMV, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C o VIH.

Después de recibir Abecma

- Existen efectos adversos graves que deberá comunicar a su médico o enfermero enseguida y que pueden requerir atención médica inmediata. Ver “efectos adversos graves” en la sección 4.
- Su médico le hará analíticas periódicas para controlar los valores del hemograma, ya que el número de células sanguíneas podría disminuir.
- Debe permanecer cerca del centro de tratamiento donde ha recibido Abecma durante al menos 4 semanas. Ver secciones 3 y 4.
- No done sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante.

Niños y adolescentes

Abecma no debe administrarse a niños o adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Abecma

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso si se trata de medicamentos adquiridos sin receta.

Medicamentos que afectan al sistema inmunitario

Antes de recibir Abecma, informe a su médico o enfermero si está tomando medicamentos que debilitan el sistema inmunitario, por ejemplo, corticoesteroides. Debe hacerlo porque estos medicamentos pueden interferir en el efecto de Abecma.

Para obtener información sobre los medicamentos que le administrarán antes de Abecma, ver sección 3.

Vacunaciones

No debe recibir ciertas vacunas, en concreto, las llamadas vacunas vivas:

- en las 6 semanas antes de recibir un ciclo breve de quimioterapia (denominada quimioterapia reductora del número de linfocitos) que se administra con el fin de preparar el organismo para Abecma.
- durante el tratamiento con Abecma.
- después del tratamiento, mientras el sistema inmunitario se está recuperando.

Consulte a su médico si necesita recibir alguna vacuna.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir este medicamento. Los efectos de Abecma en las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia se desconocen y pueden ser nocivos para el bebé en gestación o el lactante.

- Si está embarazada o cree que podría estar embarazada después del tratamiento con Abecma, consulte a su médico inmediatamente.
- Se le realizará una prueba de embarazo antes del inicio del tratamiento. Abecma solo se debe administrar si los resultados indican que no está embarazada.

Si ha recibido Abecma, consulte a su médico acerca del embarazo.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca, use máquinas ni participe en actividades en las que deba estar alerta durante al menos 8 semanas después del tratamiento o hasta que su médico le informe de que está totalmente recuperado. Abecma puede causar somnolencia, confusión o crisis convulsivas (convulsiones).

Abecma contiene sodio, potasio y dimetilsulfóxido (DMSO)

Este medicamento contiene hasta 752 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada dosis. Esto equivale al 37,6 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Este medicamento contiene hasta 274 mg de potasio por dosis, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o con dietas pobres en potasio.

Si no ha sido expuesto anteriormente a DMSO, se le debe vigilar estrechamente durante los primeros minutos del periodo de perfusión.

3. Cómo se administra Abecma

Donación de sangre para fabricar Abecma a partir de sus glóbulos blancos

- Su médico le extraerá sangre a través de una vía (catéter) que se introduce en la vena. Algunos glóbulos blancos se separarán de la sangre y el resto de la sangre se devolverá al organismo. Este procedimiento se denomina “leucaféresis” y puede durar de 3 a 6 horas. Quizá sea necesario repetir el proceso.
- A continuación, sus glóbulos blancos se congelarán y se enviarán para la fabricación de Abecma.

Otros medicamentos que se le administrarán antes de Abecma

- Unos días antes de recibir Abecma, se le administrará un ciclo breve de quimioterapia. El objetivo de ésta es eliminar sus glóbulos blancos.
- Poco antes de recibir Abecma, se le administrará paracetamol y un medicamento antihistamínico. El objetivo de éstos es reducir el riesgo de reacciones a la perfusión y fiebre.

Cómo se administra Abecma

- Su médico verificará que Abecma se ha preparado a partir de su propia sangre, comprobando que la información relativa a la identidad del paciente que aparece en las etiquetas del medicamento coincide con sus datos.
- Abecma se administra en una vena a través de una vía mediante perfusión intravenosa.

Después de la administración de Abecma

- Debe permanecer cerca del centro de tratamiento donde ha recibido Abecma, durante al menos 4 semanas.
- Es posible que le hagan un seguimiento diario en el centro de tratamiento durante al menos 10 días para comprobar si el tratamiento está funcionando y atenderle si padece algún efecto secundario. Ver secciones 2 y 4.
- No done sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante.

Si falta a una cita

Llame a su médico o al centro de tratamiento lo antes posible para concertar otra cita.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Informe a su médico de inmediato si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos después del tratamiento con Abecma. Normalmente ocurren en las primeras 8 semanas después de la perfusión, pero también pueden aparecer más tarde:

- fiebre, escalofríos, dificultad para respirar, mareos o aturdimiento, náuseas, dolor de cabeza, taquicardia, presión arterial baja o fatiga. Pueden ser síntomas del síndrome de liberación de citoquinas o SLC, una afección grave y potencialmente mortal.
- confusión, problemas de memoria, dificultad para hablar o habla ralentizada, dificultad para comprender el lenguaje, desequilibrio o descoordinación, desorientación, disminución del estado de alerta (semiinconsciencia) o somnolencia excesiva, pérdida del conocimiento, delirios, crisis convulsivas (convulsiones), temblores o debilidad con pérdida de la movilidad en un lado del cuerpo. Síntomas de parkinsonismo, como temblor, movimientos lentos y rigidez.
- cualquier signo de infección, por ejemplo, fiebre, escalofríos o tiritona, tos, dificultad para respirar, respiración rápida y pulso acelerado.
- mucho cansancio o debilidad o dificultad para respirar, que pueden ser signos de una carencia de glóbulos rojos (anemia).
- sangrado o aparición de hematomas con más facilidad sin causa, incluyendo hemorragias nasales o sangrado bucal o intestinal, lo cual puede ser un signo de concentraciones bajas de plaquetas en la sangre.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de estos efectos adversos, ya que puede necesitar tratamiento médico urgente.

Otros posibles efectos adversos

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- falta de energía
- presión arterial alta
- disminución del apetito
- estreñimiento
- hinchazón de los tobillos, los brazos, las piernas y la cara
- dolor articular

- dificultad para dormir
- número bajo de glóbulos blancos (neutrófilos, leucocitos y linfocitos), lo cual puede aumentar el riesgo de infección
- infecciones, como neumonía o infección de las vías respiratorias, la boca, la piel, las vías urinarias o la sangre, que pueden estar causadas por bacterias, virus u hongos
- resultados en los análisis clínicos que muestran poca cantidad de anticuerpos, denominados inmunoglobulinas (hipogammaglobulinemia), los cuales son importantes para combatir las infecciones
- resultados en los análisis clínicos que muestran una disminución de la cantidad de calcio, sodio, magnesio, potasio, fosfato o albúmina, lo cual puede provocar fatiga, debilidad o calambres musculares o latidos cardíacos irregulares
- resultados en los análisis clínicos que muestran un aumento de la cantidad de enzimas hepáticas (anomalías en las pruebas de la función hepática) o una mayor cantidad de una proteína (proteína C-reactiva) en sangre, lo cual puede ser indicativo de inflamación.

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- inflamación grave debido a la activación del sistema inmunitario, lo cual podría provocar daños graves en el organismo
- dolor muscular
- movimientos corporales anormales o descoordinación
- latidos cardíacos arrítmicos o irregulares
- líquido en los pulmones
- poca cantidad de oxígeno en la sangre, que puede provocar dificultad para respirar, confusión o somnolencia.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Abecma

La siguiente información está destinada únicamente a médicos.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del cartucho y de la bolsa de perfusión después de “CAD”.

Conservar y transportar congelado en la fase de vapor del nitrógeno líquido (≤ -130 °C). No descongelar el medicamento hasta que esté listo para utilizarse. No volver a congelar.

No utilice este medicamento si la bolsa de perfusión está dañada o presenta fugas.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Abecma

- El principio activo es idecabtagén vicleucel. Cada bolsa de perfusión de Abecma contiene una dispersión celular de idecabtagén vicleucel a una concentración dependiente del lote de linfocitos T autólogos modificados genéticamente para expresar un receptor quimérico para el

antígeno anti-BCMA (linfocitos T-CAR positivos viables). Una o más bolsas de perfusión contienen un total de 260 a 500 × 10⁶ linfocitos T-CAR positivos viables.

- Los demás componentes (excipientes) son CryoStor CS10, cloruro sódico, gluconato sódico, acetato de sodio trihidrato, cloruro potásico, cloruro de magnesio y agua para preparaciones inyectables. Ver sección 2, “Abecma contiene sodio, potasio y DMSO”.

Este medicamento contiene células sanguíneas humanas modificadas genéticamente.

Aspecto del producto y contenido del envase

Abecma es una dispersión de células para perfusión incolora, que se suministra en una o más bolsas de perfusión envasadas de manera individual en un cartucho de metal. Cada bolsa contiene entre 10 ml y 100 ml de dispersión celular.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Países Bajos

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Es importante que lea todo el contenido de este procedimiento antes de administrar Abecma.

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

- Abecma debe transportarse dentro de la instalación en recipientes cerrados, a prueba de rotura y a prueba de fugas.
- Este medicamento contiene células sanguíneas humanas. Los profesionales sanitarios que manipulen Abecma deben tomar las precauciones adecuadas (usar guantes y protección ocular) para evitar la posible transmisión de enfermedades infecciosas.

Preparación previa a la administración

- Antes de la perfusión de Abecma, se debe confirmar que la identidad del paciente coincide con los identificadores del paciente que figuran en el(los) cartucho(s), la(s) bolsa(s) de perfusión y el certificado de liberación para perfusión (RfIC) de Abecma.
- La bolsa de perfusión de Abecma no se debe extraer del cartucho si la información que figura en la etiqueta específica del paciente no coincide con la identidad del paciente a tratar. En caso de discrepancias entre las etiquetas y los identificadores del paciente, se debe contactar inmediatamente con la compañía.
- Si se ha recibido más de una bolsa de perfusión para el tratamiento, se debe descongelar cada bolsa de una en una. Se debe coordinar el tiempo de descongelación de Abecma con la perfusión. La hora de inicio de la perfusión se debe confirmar por adelantado y se debe ajustar teniendo en cuenta la descongelación para que Abecma esté disponible para la perfusión cuando el paciente esté preparado.

Descongelación

- Saque la bolsa de perfusión de Abecma del cartucho e inspecciónela para detectar cualquier pérdida de la integridad del envase, como roturas o grietas, antes de la descongelación. Si parece que la bolsa de perfusión está dañada o tiene fugas, no se debe infundir y se desechará de acuerdo con las guías locales de manipulación de materiales biológicos humanos.
- Coloque la bolsa de perfusión dentro de una segunda bolsa estéril.
- Descongele Abecma a unos 37 °C utilizando un dispositivo de descongelación autorizado o un baño de agua hasta que no quede hielo visible en la bolsa de perfusión. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para dispersar los grumos de material celular. Si quedan algunos grupos de células visibles, siga mezclando suavemente el contenido de la bolsa. Los pequeños grumos de material celular se deben dispersar mezclándolos suavemente de forma manual. No lave, ponga boca abajo ni resuspenda Abecma en un nuevo medio antes de la perfusión.

Administración

- NO utilice un filtro de leucodepleción.
- La perfusión intravenosa de Abecma solo se debe administrar por un profesional sanitario con experiencia con pacientes inmunodeprimidos y preparado para atender los casos de anafilaxia.
- Asegúrese de que tocilizumab y el equipo de urgencias estén disponibles antes de la perfusión y durante el periodo de recuperación. En el caso excepcional de que no haya tocilizumab debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, asegúrese que se dispone de medidas alternativas adecuadas en el centro, en vez de tocilizumab, para tratar el SLC.
- Puede utilizarse un acceso venoso central para la perfusión de Abecma y se recomienda en pacientes con mal acceso periférico.
- Antes de la administración, debe confirmarse que los datos identificativos del paciente coinciden con la información que figura para ese paciente únicamente en la bolsa de perfusión de Abecma y la documentación adjunta. También debe confirmarse el número total de bolsas de perfusión que se van a administrar mediante cotejo con la información específica del paciente que figura en el certificado de liberación para perfusión (RfIC).
- Cebe la vía del equipo de perfusión con una solución inyectable de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) antes de la perfusión.
- Perfunda Abecma en el plazo de 1 hora desde el inicio de la descongelación a la máxima velocidad tolerada mediante flujo por gravedad.
- Una vez perfundido todo el contenido de la bolsa de perfusión, se debe enjuagar la vía con una solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9 %) a la misma velocidad de perfusión, con el fin de garantizar la administración de la totalidad del medicamento.
- Todas las demás bolsas de perfusión del paciente identificado se administrarán siguiendo el mismo procedimiento.

Medidas que deben adoptarse en caso de exposición accidental

- En caso de exposición accidental, deben seguirse las directrices locales sobre la manipulación de materiales de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Abecma deben descontaminarse con un desinfectante adecuado.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

- El medicamento no utilizado y todo el material que haya estado en contacto con Abecma (residuos sólidos y líquidos) deben manipularse y eliminarse como residuos potencialmente infecciosos de conformidad con las orientaciones locales sobre la manipulación de material de origen humano.

ANEXO IV

CONCLUSIONES SOBRE LA SOLICITUD DE PROTECCIÓN DE LA COMERCIALIZACIÓN DURANTE UN AÑO PRESENTADA POR LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Conclusiones presentadas por la Agencia Europea de Medicamentos sobre:

- **protección de la comercialización durante un año**

El CHMP ha revisado los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización, teniendo en cuenta lo dispuesto en el artículo 14, apartado 11, del Reglamento (CE) nº 726/2004, y considera que la nueva indicación terapéutica aporta un beneficio clínico significativo en comparación con los tratamientos existentes, tal como se explica de forma más completa en el informe público europeo de evaluación.