

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Abecma 260 – 500 x 10⁶ células, dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Abecma (idecabtagene vicleucel) é um medicamento à base de células T autólogas transduzidas geneticamente modificadas *ex vivo* utilizando vetor lentiviral (*lentiviral vector*, LVV) incompetente para replicação, que codifica um recetor antigénico quimérico (CAR), que reconhece o antígeno de maturação das células B (*B-cell maturation antigen* - BCMA), composto por um fragmento variável de cadeia única (scFv) anti-BCMA humano, derivado de murino, ligado a um domínio 4-1BB co-estimulador e a um domínio sinalizador CD3-zeta.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada saco de perfusão de Abecma específico para o doente contém idecabtagene vicleucel numa concentração dependente do lote de células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um recetor antigénico quimérico (células T CAR-positivas viáveis) anti-BCMA. O medicamento é acondicionado em um ou mais sacos de perfusão, que contêm globalmente uma dispersão celular de 260 a 500 x 10⁶ células T CAR positivas viáveis suspensas numa solução criopreservada.

Cada saco de perfusão contém 10 ml–30 ml, 30 ml–70 ml ou 55 ml–100 ml de dispersão para perfusão.

A composição celular e o número final de células variam entre os lotes individuais de cada doente. Para além das células T, podem estar presentes células *natural killer*(NK). A informação quantitativa do medicamento, incluindo o número de sacos de perfusão a serem administrados, é apresentada no certificado de libertação para perfusão (*release for infusion certificate*, RfIC) localizado no interior da tampa do criocontentor utilizado para o transporte.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 5% de dimetilsulfóxido (DMSO), até 752 mg de sódio e até 274 mg de potássio por dose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão para perfusão.

Dispersão incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Abecma é indicado para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo recidivante e refratário, que receberam, pelo menos, duas terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor de proteossomas e um anticorpo anti-CD38 e que apresentaram progressão da doença com a última terapêutica.

4.2 Posologia e modo de administração

Abecma tem de ser administrado num centro de tratamento qualificado.

A terapêutica com Abecma deve ser iniciada sob a direção e supervisão de um profissional de saúde experiente no tratamento de doenças hematológicas malignas e com formação na administração e na gestão de doentes tratados com Abecma.

Tem de estar disponível pelo menos uma dose de tocilizumab para utilização em caso de síndrome de libertação de citocinas (SLC) e equipamento de emergência antes da perfusão de Abecma. O centro de tratamento tem de ter acesso a uma dose adicional de tocilizumab no prazo de 8 horas após cada dose anterior. No caso excepcional de tocilizumab não estar disponível devido a uma escassez listada no catálogo de escassez da Agência Europeia de Medicamentos, têm de estar disponíveis, antes da perfusão, medidas alternativas adequadas, em vez de tocilizumab, para tratar a SLC.

Posologia

Abecma destina-se apenas para utilização autóloga (ver secção 4.4).

O tratamento consiste em uma dose única para perfusão contendo uma dispersão de células T CAR positivas viáveis em um ou mais sacos de perfusão. A dose-alvo é de 420×10^6 células T CAR positivas viáveis dentro de um intervalo de 260 a 500×10^6 células T CAR positivas viáveis. Consulte o certificado RfIC que acompanha o produto para informações adicionais sobre a dose.

Pré-tratamento (quimioterapia de depleção linfocitária)

A quimioterapia de depleção linfocitária, que consiste em $300 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ de ciclofosfamida por via intravenosa (IV) e $30 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ de fludarabina IV, deve ser administrada durante 3 dias. Consulte a informação de prescrição da ciclofosfamida e fludarabina para informações sobre ajuste de dose no compromisso renal.

Abecma deve ser administrado 2 dias após a conclusão da quimioterapia de depleção linfocitária, até um máximo de 9 dias. A disponibilidade de Abecma tem de ser confirmada antes de se iniciar a quimioterapia de depleção linfocitária. Se houver um atraso de mais de 9 dias na perfusão de Abecma, então o doente deve ser novamente tratado com quimioterapia de depleção linfocitária após um mínimo de 4 semanas desde a última quimioterapia de depleção linfocitária antes de receber Abecma.

Pré-medicação

Recomenda-se que seja administrada pré-medicação com paracetamol (500 a 1000 mg por via oral) e difenidramina (12,5 mg IV ou 25 a 50 mg por via oral) ou outro anti-histamínico H_1 , aproximadamente, 30 a 60 minutos antes da perfusão de Abecma, para reduzir a possibilidade de uma reação à perfusão.

O uso profilático de corticosteroides sistémicos deve ser evitado uma vez que pode interferir com a atividade de Abecma. Devem ser evitadas doses terapêuticas de corticosteroides 72 horas antes do início da quimioterapia de depleção linfocitária e após a perfusão de Abecma, exceto para a gestão de SLC, toxicidades neurológicas e outras emergências potencialmente fatais (ver secção 4.4).

Avaliação clínica antes da perfusão

O tratamento com Abecma deve ser adiado em alguns grupos de doentes de risco (ver secção 4.4).

Monitorização após a perfusão

- Os doentes devem ser monitorizados durante os primeiros 10 dias após a perfusão no centro de tratamento qualificado para sinais e sintomas de SLC, acontecimentos neurológicos e outras toxicidades.
- Decorridos os primeiros 10 dias após a perfusão, o doente deverá ser monitorizado de acordo com o critério do médico.
- Os doentes devem ser instruídos a permanecer nas proximidades (a menos de 2 horas de distância) do centro de tratamento qualificado durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão.

Populações especiais

Doentes com infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), vírus da hepatite B (VHB) e vírus da hepatite C (VHC)

Não existe experiência clínica em doentes com infeção ativa pelo VIH, VHB ou VHC. O rastreio de VHB, VIH ativo e VHC ativo tem de ser realizado antes da colheita de células para fabrico. O material de leucaferese proveniente de doentes com infeção ativa pelo VIH ou VHC não será aceite para o fabrico de Abecma (ver secção 4.4).

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes com mais de 65 anos (ver secção 5.1).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Abecma em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Abecma destina-se apenas a utilização intravenosa.

Administração

- NÃO utilize um filtro de depleção leucocitária.
- Certifique-se que o tocilizumab ou medidas alternativas, no caso excecional de tocilizumab não estar disponível devido a uma escassez listada no catálogo de escassez de medicamentos da Agência Europeia de Medicamentos, e o equipamento de emergência estão disponíveis antes da perfusão e durante o período de recuperação.
- O acesso venoso central pode ser utilizado para a perfusão de Abecma e é incentivado em doentes com acesso periférico comprometido.
- Antes da administração, tem de se confirmar que a identidade do doente corresponde à informação única do doente no saco de perfusão de Abecma e à documentação que a acompanha. O número total de sacos de perfusão a serem administrados também têm de ser confirmados com a informação específica do doente no certificado de libertação para perfusão (RfIC) (ver secção 4.4).

Para instruções pormenorizadas acerca da preparação, administração, medidas a serem tomadas em caso de exposição accidental e eliminação de Abecma, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

As contraindicações da quimioterapia de depleção linfocitária têm de ser tidas em consideração.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Têm de ser aplicados os requisitos de rastreabilidade dos medicamentos de terapêutica avançada baseada em células. Para garantir a rastreabilidade, o nome do medicamento, o número do lote e o nome do doente tratado têm de ser mantidos durante um período de 30 anos após o prazo de validade do medicamento.

Utilização autóloga

Abecma destina-se unicamente a utilização autóloga e não pode, em circunstância alguma, ser administrado a outros doentes. Abecma não pode ser administrado se a informação nos rótulos do medicamento e no certificado de libertação para perfusão (RfIC) não corresponder à identidade do doente.

Doença de progressão rápida

Antes de selecionar os doentes para tratamento com Abecma, os médicos devem considerar o impacto de anomalias citogenéticas de alto risco, de estágio III do *Revised International Staging System* (Sistema Internacional de Estadiamento Revisto, ISS-R), da presença de plasmocitoma extramedular ou carga tumoral elevada, em particular para doentes com doença de progressão rápida que pode afetar a capacidade de receberem uma perfusão de CAR T no tempo adequado. Para estes doentes a otimização da terapêutica de “ponte” pode ser particularmente importante. Alguns doentes podem não beneficiar do tratamento com Abecma devido ao potencial aumento do risco de morte precoce (ver secção 5.1).

Motivos para adiar o tratamento

Devido aos riscos associados ao tratamento com Abecma, a perfusão deve ser adiada até 7 dias se o doente apresentar alguma das seguintes condições:

- Acontecimentos adversos graves não resolvidos (sobretudo acontecimentos pulmonares, acontecimentos cardíacos ou hipotensão) incluindo aqueles após quimioterapias anteriores.
- Infecções ativas ou doenças inflamatórias (incluindo pneumonite, miocardite ou hepatite).
- Doença do enxerto contra o hospedeiro (*graft-versus-host disease*, GVHD) ativa.

Doença concomitante

É provável que os doentes com doença do sistema nervoso central (SNC) ativa ou função renal, hepática, pulmonar ou cardíaca inadequada sejam mais vulneráveis para as consequências das reações adversas descritas abaixo e requeiram atenção especial.

Patologia do sistema nervoso central

Não existe experiência de utilização de Abecma em doentes com mieloma com envolvimento do SNC ou outras patologias do SNC preexistentes, clinicamente relevantes.

Transplante alogénico de células estaminais anterior

Não é recomendado que os doentes recebam Abecma no período de 4 meses após um transplante alogénico de células estaminais (TCE) devido ao potencial risco de Abecma agravar a GVHD. A leucaferese para fabrico de Abecma deve ser realizada, pelo menos, 12 semanas após TCE alogénico.

Tratamento anterior com terapêutica anti-BCMA

A experiência existente com Abecma em doentes expostos a terapêutica anterior dirigida ao BCMA é limitada.

Existe experiência limitada de repetição do tratamento de doentes com uma segunda dose de Abecma. As respostas após a repetição do tratamento com Abecma foram pouco frequentes e de menor duração quando comparadas com o tratamento inicial. Adicionalmente, foram observados desfechos fatais em doentes que repetiram o tratamento.

Síndrome de libertação de citocinas

A síndrome de libertação de citocinas (SLC), incluindo reações potencialmente fatais ou fatais ocorreu após a perfusão de Abecma. Quase todos os doentes experienciaram algum grau de SLC. Em estudos clínicos, a mediana do tempo até ao aparecimento da SLC foi de 1 dia (intervalo: 1 a 17 dias) (ver secção 4.8).

Monitorização e gestão da SLC

A SLC deve ser identificada com base na apresentação clínica. Os doentes devem ser avaliados e tratados para outras causas de febre, hipoxia e hipotensão. A SLC foi referida como estando associada a achados de linfocitose hemofagocítica/síndrome de ativação macrofágica (LHH/SAM), e a fisiologia das síndromes pode sobrepor-se. A SAM é uma condição potencialmente fatal, e os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para evidência de SAM. O tratamento da SAM deve ser administrado de acordo com as orientações padrão da instituição.

Tem de estar disponível no centro uma dose de tocilizumab por doente para administração antes da perfusão de Abecma. O centro de tratamento tem de ter acesso a uma dose adicional de tocilizumab no prazo de 8 horas após cada dose anterior. No caso excepcional de tocilizumab não estar disponível devido a uma escassez listada no catálogo de escassez da Agência Europeia de Medicamentos, o centro de tratamento tem de ter acesso a medidas alternativas adequadas, em vez de tocilizumab, para tratar a SLC. Os doentes devem ser monitorizados durante os primeiros 10 dias após a perfusão de Abecma no centro de tratamento qualificado para sinais e sintomas de SLC. Decorridos os primeiros 10 dias após a perfusão, o doente deverá ser monitorizado de acordo com o critério do médico. Os doentes devem ser instruídos a permanecer nas proximidades (a menos de 2 horas de distância) do centro de tratamento qualificado durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão e a procurar assistência médica de imediato caso ocorram sinais ou sintomas de SLC em qualquer altura.

Ao primeiro sinal de SLC, deve ser instituído tratamento com cuidados de apoio, com tocilizumab ou com tocilizumab e corticosteroides, conforme indicado na Tabela 1. Abecma pode continuar a expandir-se e persistir após a administração de tocilizumab e corticosteroides (ver secção 4.5).

Os doentes que apresentem SLC devem ser cuidadosamente monitorizados quanto ao funcionamento cardíaco e dos órgãos até resolução dos sintomas. Para SLC grave ou potencialmente fatal, deve ser considerada monitorização em unidade de cuidados intensivos e terapêutica de apoio.

Se durante a SLC houver suspeita de toxicidade neurológica concomitante, a toxicidade neurológica deve ser gerida de acordo com as recomendações na Tabela 2 e utilizada a intervenção mais agressiva para as duas reações especificada nas Tabelas 1 e 2.

Recomenda-se a intensificação imediata do tratamento (ou seja, dose mais elevada de corticosteroides, agentes anticitocinas alternativos, terapêuticas anticélulas T) em doentes com SLC refratária no prazo de 72 horas após perfusão de Abecma, caracterizada por febre persistente, toxicidade de órgão-alvo (p. ex., hipoxia, hipotensão) e/ou LHH/SAM que não melhora em grau no prazo de 12 horas das intervenções de primeira linha.

Tabela 1. Classificação da SLC e orientação da gestão

Grau de SLC ^a	Tocilizumab	Corticosteroides
<p>Grau 1 Os sintomas requerem apenas tratamento sintomático (p. ex., febre, náuseas, fadiga, cefaleia, mialgia, mal-estar).</p>	<p>Se tiver início 72 horas ou mais após a perfusão, tratar sintomaticamente. Se tiver início menos de 72 horas após a perfusão e os sintomas não forem controlados apenas por cuidados de suporte, considerar o tratamento com 8 mg/kg IV de tocilizumab durante 1 hora (não exceder os 800 mg).</p>	<p>—</p>
<p>Grau 2 Os sintomas requerem e respondem a intervenção moderada. Requisito de oxigênio inferior a 40% FiO₂ ou hipotensão que responde a fluidos ou dose baixa de um vasopressor ou toxicidade de órgãos de Grau 2.</p>	<p>Administrar 8 mg/kg IV de tocilizumab durante 1 hora (não exceder os 800 mg).</p>	<p>Considerar 10 mg IV de dexametasona a cada 12 a 24 horas.</p>
<p>Grau 3 Os sintomas requerem e respondem a intervenção agressiva. Febre, requisito de oxigênio superior ou igual a 40% FiO₂ ou hipotensão que requer doses elevadas ou múltiplas de vasopressores ou toxicidade de órgãos de Grau 3 ou transaminite de Grau 4.</p>	<p>Administrar 8 mg/kg IV de tocilizumab durante 1 hora (não exceder os 800 mg).</p>	<p>Administrar dexametasona (p. ex. 10 mg IV a cada 12 horas).</p>
<p>Para Grau 2 e 3: Se não existirem melhorias em 24 horas ou houver progressão rápida, repetir o tocilizumab e aumentar a dose e frequência de dexametasona (20 mg IV a cada 6 a 12 horas). Se não existirem melhorias em 24 horas ou houver progressão rápida continuada, mudar para 2 mg/kg de metilprednisolona seguida de 2 mg/kg divididos em 4 vezes por dia. Se for iniciado tratamento com esteroides, continuar com esteroides durante pelo menos 3 doses, e reduzir gradualmente ao longo de um período máximo de 7 dias. Depois de 2 doses de tocilizumab, considerar agentes anticitocinas alternativos. Não exceder 3 doses de tocilizumab em 24 horas ou 4 doses no total.</p>		

Grau de SLC ^a	Tocilizumab	Corticosteroides
<p>Grau 4 Sintomas potencialmente fatais. Requisito para suporte com ventilador, hemodiálise veno-venosa contínua (<i>continuous veno-venous hemodialysis</i>, CVVHD) ou toxicidade de órgãos de Grau 4 (excluindo transaminite).</p>	<p>Administrar 8 mg/kg IV de tocilizumab durante 1 hora (não exceder os 800 mg).</p>	<p>Administrar 20 mg IV de dexametasona a cada 6 horas.</p>
<p>Para Grau 4: Depois de 2 doses de tocilizumab, considerar agentes anticitocinas alternativos. Não exceder 3 doses de tocilizumab em 24 horas ou 4 doses no total. Se não existirem melhorias em 24 horas, considerar o tratamento com metilprednisolona (1 a 2 g, repetir a cada 24 horas, se necessário; reduzir gradualmente conforme clinicamente indicado) ou terapêuticas anticélulas T como 1,5 g/m² de ciclofosfamida ou outras.</p>		

^aLee et al, 2014.

Reações adversas neurológicas

Toxicidades neurológicas, tais como afasia, encefalopatia e síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS), que podem ser graves ou potencialmente fatais, ocorreram após o tratamento com Abecma. A mediana do tempo até ao aparecimento do primeiro acontecimento de neurotoxicidade foi de 3 dias (intervalo: 1 a 317 dias; um doente desenvolveu encefalopatia no Dia 317 como resultado de agravamento de pneumonia e de colite por *Clostridium difficile*). Foi também notificado parkinsonismo de Grau 3, com início tardio. A neurotoxicidade pode ocorrer concomitantemente com SLC, após a resolução de SLC ou na ausência de SLC (ver secção 4.8).

Monitorização e gestão de toxicidades neurológicas

Os doentes devem ser monitorizados durante os primeiros 10 dias após a perfusão de Abecma no centro de tratamento qualificado para sinais e sintomas de toxicidades neurológicas. Decorridos os primeiros 10 dias após a perfusão, o doente deverá ser monitorizado de acordo com o critério do médico. Os doentes devem ser instruídos a permanecer nas proximidades (a menos de 2 horas de distância) do centro de tratamento qualificado durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão e a procurar assistência médica de imediato caso ocorram sinais ou sintomas de toxicidades neurológicas em qualquer altura.

Se houver suspeita de toxicidade neurológica, tratar de acordo com as recomendações na Tabela 2. Devem ser excluídas outras causas de sintomas neurológicos. Deve ser prestado tratamento intensivo com terapêutica de suporte para toxicidades neurológicas graves ou potencialmente fatais.

Se durante a reação de toxicidade neurológica houver suspeita de SLC concomitante, deve ser feita a gestão da toxicidade neurológica de acordo com as recomendações na Tabela 1 e utilizada a intervenção mais agressiva para as duas reações especificada nas Tabelas 1 e 2.

Tabela 2. Classificação da toxicidade neurológica, incluindo ICANS, e orientação da gestão

Grau de toxicidade neurológica, incluindo sintomas de apresentação^a	Corticosteroides e medicamentos anticonvulsivantes
<p>Grau 1 Ligeira ou assintomática. Pontuação ICE de 7 a 9^b ou Nível de consciência deprimido^c: desperta espontaneamente.</p>	<p>Iniciar medicação anticonvulsivante não sedativa (p. ex., levetiracetam) para profilaxia de convulsões. Se ocorrer 72 horas ou mais após a perfusão, observar o doente. Se ocorrer menos de 72 horas após a perfusão, e os sintomas não forem controlados apenas com cuidados de suporte, considerar a administração de 10 mg IV de dexametasona a cada 12 a 24 horas durante 2 a 3 dias.</p>
<p>Grau 2 Moderada. Pontuação ICE de 3 a 6^b ou Nível de consciência deprimido^c: desperta ao som de uma voz.</p>	<p>Iniciar medicação anticonvulsivante não sedativa (p. ex., levetiracetam) para profilaxia de convulsões. Iniciar a administração de 10 mg IV de dexametasona a cada 12 horas durante 2 a 3 dias ou mais para sintomas persistentes. Considerar a redução gradual no caso de uma exposição total a esteroides superior a 3 dias. Os esteroides não são recomendados para cefaleias isoladas de Grau 2. Se não houver melhoria após 24 horas ou ocorrer agravamento da toxicidade neurológica, aumentar a dose e/ou a frequência de dexametasona até um máximo de 20 mg IV a cada 6 horas.</p>

Grau de toxicidade neurológica, incluindo sintomas de apresentação ^a	Corticosteroides e medicamentos anticonvulsivantes
<p>Grau 3 Grave ou clinicamente significativa mas não imediatamente potencialmente fatal; internamento ou prolongamento do internamento; incapacitante.</p> <p>Pontuação ICE de 0 a 2^b <i>se a pontuação ICE for 0, mas o doente estiver despertável (por exemplo, despertar com afasia global) e for capaz de efetuar a avaliação.</i></p> <p>ou</p> <p>Nível de consciência deprimido^c: desperta apenas com um estímulo tátil,</p> <p>Ou convulsões^c, ou seja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • qualquer convulsão clínica, focal ou generalizada, que se resolve rapidamente, ou • convulsões não convulsivas no EEG que se resolvem com intervenção, <p>Ou PIC elevada^c: edema focal/local na neuroimagemologia.</p>	<p>Iniciar medicação anticonvulsivante não sedativa (p. ex., levetiracetam) para profilaxia de convulsões.</p> <p>Iniciar a dexametasona na dose de 10 a 20 mg IV a cada 8 a 12 horas. Os esteroides não são recomendados para cefaleias isoladas de Grau 3.</p> <p>Se não houver melhoria após 24 horas ou ocorrer agravamento da toxicidade neurológica, mudar para metilprednisolona (dose de carga de 2 mg/kg, seguida de 2 mg/kg divididos em 4 vezes por dia; redução gradual ao longo de 7 dias).</p> <p>Se houver suspeita de edema cerebral, considerar a hiperventilação e terapêutica hiperosmolar. Administrar uma dose elevada de metilprednisolona (1 a 2 g, repetir a cada 24 horas, se necessário; redução gradual conforme clinicamente indicado) e 1,5 g/m² de ciclofosfamida.</p>

Grau de toxicidade neurológica, incluindo sintomas de apresentação^a	Corticosteroides e medicamentos anticonvulsivantes
<p>Grau 4 Potencialmente fatal.</p> <p>Pontuação ICE^b de 0</p> <p>ou</p> <p>Nível de consciência deprimido^c, ou seja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • o doente não está despertável ou necessita de estímulos táteis vigorosos ou repetitivos para despertar, ou • estupor ou coma, <p>Ou convulsões^c, ou seja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • convulsão prolongada (>5 min) potencialmente fatal, ou • convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem retorno ao início entre as mesmas, <p>Ou achados motores^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fraqueza motora focal profunda, como hemiparesia ou paraparesia, <p>Ou PIC elevada/edema cerebral^c com sinais/sintomas como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edema cerebral difuso na neuroimagem, ou • postura descerebrada ou decorticada, ou • paralisia do VI nervo craniano, ou • papiledema, ou tríade de Cushing. 	<p>Iniciar medicação anticonvulsivante não sedativa (p. ex., levetiracetam) para profilaxia de convulsões.</p> <p>Iniciar a administração de dexametasona na dose de 20 mg IV a cada 6 horas.</p> <p>Se não houver melhoria após 24 horas ou ocorrer agravamento da toxicidade neurológica, aumentar para uma dose elevada de metilprednisolona (1 a 2 g, repetida a cada 24 horas, se necessário; redução gradual como clinicamente indicado).</p> <p>Considerar a administração de 1,5 g/m² de ciclofosfamida.</p> <p>Se houver suspeita de edema cerebral, considerar a hiperventilação e terapêutica hiperosmolar. Administrar uma dose elevada de metilprednisolona (1 a 2 g, repetir a cada 24 horas, se necessário; redução gradual conforme clinicamente indicado) e 1,5 g/m² de ciclofosfamida.</p>

EEG = eletroencefalograma; ICE = encefalopatia associada a células efetoras imunitárias; PIC = pressão intracraniana

^a A gestão é determinada pelo acontecimento mais grave, não atribuível a qualquer outra causa.

^b Se o doente estiver despertável e for capaz de efetuar a avaliação ICE, avalie: Orientação (orientação em termos de ano, mês, cidade, hospital = 4 pontos); Nomeação (dizer o nome de 3 objetos, por exemplo, apontar para o relógio, caneta, botão = 3 pontos); Seguimento de ordens (por exemplo, "mostre-me 2 dedos" ou "feche os olhos e ponha a língua de fora" = 1 ponto); Escrita (capacidade de escrever uma frase padrão = 1 ponto); e Atenção (contar de 100 para trás de dez em dez = 1 ponto). Se o doente não estiver despertável e for incapaz de efetuar a avaliação ICE (grau 4 da ICANS) = 0 pontos.

^c Atribuível a nenhuma outra causa.

Citopenias prolongadas

Os doentes podem exibir citopenias prolongadas durante várias semanas após a quimioterapia de depleção linfocitária e a perfusão de Abecma (ver secção 4.8). Os hemogramas devem ser monitorizados antes e após a perfusão de Abecma. As citopenias devem ser geridas com fator de crescimento mieloide e transfusões de sangue de acordo com as orientações padrão da instituição.

Infeções e neutropenia febril

Abecma não deve ser administrado a doentes com infeções ativas ou doenças inflamatórias. Infeções graves, incluindo infeções potencialmente fatais ou fatais, ocorreram em doentes após receberem Abecma (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados para sinais e sintomas de infeção antes e após a perfusão de Abecma e tratados adequadamente. Os medicamentos antimicrobianos profiláticos, preventivos e/ou terapêuticos devem ser administrados de acordo com as orientações padrão da instituição.

Foi observada neutropenia febril em doentes após a perfusão de Abecma (ver secção 4.8), que pode ser concomitante com SLC. Em caso de neutropenia febril, a infeção deve ser avaliada e gerida com antibióticos de largo espectro, fluidos e outros cuidados de suporte conforme clinicamente indicado.

Reativação viral

Após a administração de Abecma, ocorreu infeção pelo citomegalovírus (CMV) que resultou em pneumonia e morte (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados e tratados para infeção pelo CMV de acordo com as orientações clínicas.

A reativação do VHB, que resulta, em alguns casos, em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte, pode ocorrer em doentes tratados com medicamentos direcionados contra células do plasma (ver secção 4.8).

O rastreio de CMV, VHB, VIH ativo e VHC ativo tem de ser realizado antes da colheita de células para fabrico (ver secção 4.2).

Hipogamaglobulinemia

A aplasia das células do plasma e a hipogamaglobulinemia podem ocorrer em doentes que recebem tratamento com Abecma (ver secção 4.8). Os níveis de imunoglobulinas devem ser monitorizados após tratamento com Abecma e geridos de acordo com as orientações padrão da instituição, incluindo precauções contra infeções, profilaxia com antibióticos ou antivirais e reposição de imunoglobulinas.

Neoplasias malignas secundárias

Os doentes tratados com Abecma podem desenvolver neoplasias malignas secundárias. Os doentes devem ser monitorizados ao longo da vida para despistar neoplasias malignas secundárias. Caso ocorra uma neoplasia maligna secundária com origem em células T, a empresa deve ser contactada para obter instruções sobre a recolha de amostras do doente para a realização de testes.

Reações de hipersensibilidade

Podem ocorrer reações alérgicas com a perfusão de Abecma. Reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, podem dever-se ao dimetilsulfóxido (DMSO), um excipiente presente em Abecma. Os doentes sem exposição prévia ao DMSO devem ser cuidadosamente observados. Devem ser monitorizados os sinais vitais (tensão arterial, frequência cardíaca e saturação do oxigénio) e a ocorrência de quaisquer sintomas antes do início da perfusão, em intervalos de aproximadamente dez minutos durante a perfusão, e de hora a hora durante 3 horas após a perfusão.

Transmissão de um agente infeccioso

Apesar de Abecma ser testado em termos de esterilidade e para despistar o micoplasma, existe um risco de transmissão de agentes infecciosos. Por conseguinte, os profissionais de saúde que administram Abecma têm de monitorizar os doentes para despistar os sinais e sintomas de infeções após o tratamento e tratar apropriadamente, se necessário.

Interferência com testes virológicos

Dada a informação genética idêntica limitada e de extensões curtas entre o vetor lentiviral utilizado para criar Abecma e o VIH, alguns testes de ácidos nucleicos (TAN) do VIH poderão dar um resultado positivo falso.

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com Abecma não podem doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplante.

Seguimento a longo prazo

É esperado que os doentes sejam incluídos num registo, para compreender melhor a segurança e eficácia a longo prazo de Abecma.

Excipientes

Este medicamento contém até 33 mmol (752 mg) de sódio por dose, equivalente a 37,6% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Este medicamento contém até 7 mmol (274 mg) de potássio por dose. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com função renal diminuída ou em doentes com ingestão controlada de potássio.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

A administração concomitante de agentes conhecidos por inibirem a função das células T não foi formalmente estudada. A coadministração de agentes conhecidos por estimularem a função das células T não foi investigada e os efeitos são desconhecidos.

Tocilizumab ou siltuximab e utilização de corticosteroides

Alguns doentes necessitaram de tocilizumab ou siltuximab e/ou corticosteroides para a gestão de SLC (ver secção 4.8). A utilização de tocilizumab ou siltuximab e/ou corticosteroides para a gestão da SLC foi mais frequente em doentes com uma expansão celular mais elevada.

No estudo KarMMa-3, os doentes com SLC tratados com tocilizumab ou com siltuximab tiveram níveis mais elevados de expansão celular de Abecma, conforme medido por uma mediana 3,1 vezes e 2,9 vezes mais elevada da C_{max} (N = 156) e da $AUC_{0-28 \text{ dias}}$ (N = 155), respetivamente, em comparação com os doentes que não receberam tocilizumab ou siltuximab (N = 64 para a C_{max} e N = 63 para a $AUC_{0-28 \text{ dias}}$). Os doentes com SLC tratados com corticosteroides tiveram níveis mais elevados de expansão celular de Abecma, conforme medido por uma mediana 2,3 vezes e 2,4 vezes mais elevada da C_{max} (N = 60) e da $AUC_{0-28 \text{ dias}}$ (N = 60), respetivamente, em comparação com os doentes que não receberam corticosteroides (N = 160 para a C_{max} e N = 158 para a $AUC_{0-28 \text{ dias}}$).

De forma semelhante, no estudo KarMMa, os doentes com SLC tratados com tocilizumab apresentavam níveis mais elevados de expansão celular de Abecma, conforme medido por uma mediana 1,4 vezes e 1,6 vezes mais elevada da C_{max} (N = 66) e da $AUC_{0-28 \text{ dias}}$ (N = 65),

respetivamente, em comparação com os doentes que não receberam tocilizumab (N = 61 para C_{max} e N = 60 para a AUC_{0-28 dias}). Os doentes com SLC tratados com corticosteroides apresentavam níveis mais elevados de expansão celular de Abecma, conforme medido por uma mediana 1,7 vezes e 2,2 vezes mais elevada da C_{max} (N = 18) e da AUC_{0-28 dias} (N = 18), respetivamente, em comparação com os doentes que não receberam corticosteroides (N = 109 para C_{max} e N = 107 para a AUC_{0-28 dias}).

Vacinas vivas

A segurança da imunização com vacinas de vírus vivos durante ou após o tratamento com Abecma não foi estudada. Como medida de precaução, a vacinação com vacinas vivas não é recomendada durante pelo menos 6 semanas antes do início da quimioterapia de depleção linfocitária, durante o tratamento com Abecma e até à recuperação do sistema imunitário após o tratamento.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

O estado de gravidez para mulheres com potencial para engravidar deve ser verificado utilizando um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com Abecma.

Consulte a informação de prescrição para fludarabina e ciclofosfamida para obter informações sobre a necessidade de contraceção eficaz em doentes que receberam quimioterapia de depleção linfocitária.

Existem dados de exposição insuficientes para fornecer uma recomendação sobre a duração da contraceção após o tratamento com Abecma.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização do idecabtagene vicleucel em mulheres grávidas é inexistente. Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em animais com idecabtagene vicleucel para avaliar se este pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 5.3).

Desconhece-se se o idecabtagene vicleucel tem o potencial de ser transferido para o feto. Com base no mecanismo de ação, se as células transduzidas atravessarem a placenta, podem causar toxicidade fetal, incluindo aplasia de células do plasma e hipogamaglobulinemia. Consequentemente, Abecma não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. As mulheres grávidas devem ser advertidas sobre os riscos potenciais para o feto. Uma gravidez após o tratamento com Abecma deve ser debatida com o médico responsável pelo tratamento.

Deve ser considerada a avaliação dos níveis de imunoglobulinas em recém-nascidos de mães tratadas com Abecma.

Amamentação

Desconhece-se se as células com idecabtagene vicleucel são excretadas no leite humano ou transferidas para a criança amamentada. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. As mulheres que estão a amamentar devem ser advertidas sobre o potencial risco para a criança amamentada.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito do idecabtagene vicleucel na fertilidade. Os efeitos do idecabtagene vicleucel na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em estudos em animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Abecma sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são consideráveis.

Devido ao potencial para reações adversas neurológicas, incluindo estado mental alterado ou convulsões com Abecma, os doentes que estão a receber Abecma devem evitar conduzir ou utilizar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas durante, pelo menos, 8 semanas após a perfusão de Abecma ou até à resolução das reações adversas neurológicas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os dados de segurança descritos nesta secção refletem a exposição a Abecma nos estudos KarMMa, CRB-401 e KarMMa-3, nos quais 409 doentes com mieloma múltiplo recidivante e refratário receberam Abecma. Nos estudos KarMMa (N = 128) e CRB-401 (N = 56), a mediana da duração do seguimento (desde a perfusão de Abecma até à data de corte dos dados) foi de 20,8 meses. No estudo KarMMa-3 (N = 225), a mediana da duração do seguimento foi de 29,3 meses.

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) incluíram SLC (84,6%), neutropenia (80,0%), anemia (63,6%), trombocitopenia (55,0%), infeções por agente patogénico não especificado (43,8%), hipofosfatemia (33,3%), diarreia (33,0%), leucopenia (32,8%), hipocaliemia (32,0%), fadiga (29,8%), náuseas (28,1%), linfopenia (26,9%), pirexia (24,7%), infeções virais (23,2%), cefaleia (22,5%), hipocalcemia (22,0%), hipomagnesemia (21,3%) e artralgia (20,0%); outros acontecimentos adversos frequentes que ocorreram com menor frequência e que foram considerados clinicamente importantes incluíram hipotensão (18,6%), infeção das vias respiratórias superiores (15,6%), hipogamaglobulinemia (13,7%), neutropenia febril (11,2%), pneumonia (11,0%), tremores (5,6%), sonolência (5,6%), encefalopatia (3,4%), síncope (3,2%) e afasia (2,9%).

Ocorreram reações adversas graves em 57,2% dos doentes. As reações adversas graves mais frequentes ($\geq 5\%$) incluíram SLC (10,3%) e pneumonia (7,1%); outros acontecimentos adversos graves que ocorreram com menor frequência e que foram considerados clinicamente importantes incluíram neutropenia febril (4,2%), pirexia (3,7%), neutropenia (2,7%), sépsis (2,7%), estado confusional (2,4%), linfohistiocitose hemofagocítica (1,7%), trombocitopenia (1,5%), encefalopatia (1,5%), dispneia (1,5%), convulsões (1,0%), alterações do estado mental (1,0%), hipoxia (0,7%) e coagulação intravascular disseminada (0,5%).

As reações adversas mais frequentes ($\geq 5\%$) de Grau 3 ou 4 foram neutropenia (77,3%), anemia (50,9%), trombocitopenia (42,5%), leucopenia (31,5%), linfopenia (25,9%), hipofosfatemia (19,8%), infeções por agente patogénico não especificado (15,2%), neutropenia febril (10,5%), infeções virais (7,6%), pneumonia (6,8%), hipertensão (6,6%), hipocalcemia (5,6%) e infeções bacterianas (5,4%).

As reações adversas de Grau 3 ou 4 foram observadas com mais frequência nas primeiras 8 semanas após a perfusão (93,2%) em comparação com o período após as 8 semanas posteriores à perfusão (58,1%). As reações adversas de Grau 3 ou 4 mais frequentemente notificadas nas primeiras 8 semanas após a perfusão foram neutropenia (75,8%), anemia (47,4%), trombocitopenia (38,6%), leucopenia (30,3%), linfopenia (23,5%) e hipofosfatemia (18,3%).

Lista tabular das reações adversas

A Tabela 3 resume as reações adversas observadas nos estudos clínicos em 409 doentes tratados com Abecma nos intervalos de dose permitidos de 150 a 540 x 10⁶ células T CAR positivas (ver Tabela 6 na secção 5.1 para o intervalo de doses correspondente de células T CAR positivas viáveis no estudo KarMMa) e nas notificações pós-comercialização. As reações adversas são apresentadas segundo a base de dados MedDRA, por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\ 000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir

dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 3. Reações adversas observadas em doentes tratados com Abecma

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência (todos os graus)
Infeções e infestações ^a	Infeções – bacterianas Infeções – virais Infeções – agente patogénico não especificado Infeções – fúngicas	Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Frequentes
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia Leucopenia Trombocitopenia Neutropenia febril Linfopenia Anemia Coagulação intravascular disseminada (CID)	Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Frequentes
Doenças do sistema imunitário	Síndrome de libertação de citocinas Hipogamaglobulinemia Linfocitose hemofagocítica*	Muito frequentes Muito frequentes Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipofosfatemia Hipocaliemia Hiponatremia Hipocalcemia Hipoalbuminemia Diminuição do apetite Hipomagnesemia	Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Insónias Delírio ^b	Muito frequentes Frequentes
Doenças do sistema nervoso	Encefalopatia ^c Cefaleia* Tonturas ^d Afasia ^e Ataxia ^f Disfunção motora ^g Tremores Convulsão Hemiparesia Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias**	Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes
Cardiopatias	Taquicardia* Fibrilhação auricular*	Muito frequentes Frequentes
Vasculopatias	Hipertensão Hipotensão* ^h	Muito frequentes Muito frequentes
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Dispneia Tosse Edema pulmonar Hipoxia*	Muito frequentes Muito frequentes Frequentes Frequentes
Doenças gastrointestinais	Vómitos Diarreia Náuseas Obstipação Hemorragia gastrointestinal ⁱ	Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Frequentes

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas	Frequência (todos os graus)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Artralgia Mialgia	Muito frequentes Frequentes
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia* Fadiga* ^j Edema ^k Arrepios* Astenia	Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Muito frequentes Frequentes
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da alanina aminotransferase Aumento da aspartato aminotransferase Aumento da fosfatase alcalina no sangue Aumento da proteína C reativa*	Muito frequentes Muito frequentes Frequentes Frequentes

* Acontecimento que foi notificado como uma manifestação de SLC.

** O acontecimento não foi detetado de forma sistemática nos ensaios clínicos.

^a Infecções e infestações - os acontecimentos adversos por classe de sistema de órgãos são agrupados por tipo de agente patogénico e síndromes clínicas selecionadas.

^b Delírio inclui delírio, desorientação, agitação, alucinação, irrequietude.

^c Encefalopatia inclui amnésia, bradifrenia, doença cognitiva, estado confusional, nível de consciência deprimido, perturbação da atenção, discalculia, disgrafia, encefalopatia, incoerência, letargia, problemas de memória, problemas mentais, alterações do estado mental, encefalopatia metabólica, neurotoxicidade, sonolência, estupor.

^d Tonturas inclui tonturas, pré-síncope, síncope, vertigens.

^e Afasia inclui afasia, disartria, discurso lento e alterações da fala.

^f Ataxia inclui ataxia, dismetria, perturbação da marcha.

^g Disfunção motora inclui disfunção motora, espasmos musculares, fraqueza muscular, parkinsonismo.

^h Hipotensão inclui hipotensão, hipotensão ortostática.

ⁱ Hemorragia gastrointestinal inclui hemorragia gastrointestinal, hemorragia gengival, hematoquezia, hemorragia hemorroidal, melena, hemorragia bucal.

^j Fadiga inclui fadiga, mal-estar.

^k Edema inclui edema, edema periférico, edema facial, edema generalizado, inchaço periférico.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas

Nos estudos agrupados (KarMMA, CRB-401 e KarMMA-3), a SLC ocorreu em 84,6% dos doentes a receber Abecma. A SLC de Grau 3 ou superior (Lee *et al*, 2014) ocorreu em 5,1% dos doentes, com SLC fatal (Grau 5) notificada em 0,7% dos doentes. A mediana de tempo até ao aparecimento da SLC, em qualquer grau, foi de 1 dia (intervalo: 1 a 17 dias) e a mediana da duração da SLC foi de 4 dias (intervalo: 1 a 63 dias).

As manifestações mais frequentes ($\geq 10\%$) da SLC incluíram pirexia (82,6%), hipotensão (29,1%), taquicardia (24,7%), arrepios (18,8%), hipoxia (15,9%), cefaleia (11,2%) e aumento da proteína C reativa (10,5%). Os acontecimentos de Grau 3 ou superior que podem ser observados em associação com SLC incluem fibrilhação auricular, síndrome de transudação capilar, hipotensão, hipoxia e LHH/SAM.

Dos 409 doentes, 59,7% dos doentes receberam tocilizumab; 37,2% receberam uma dose única enquanto 22,5% receberam mais do que 1 dose de tocilizumab para tratamento da SLC. No geral, 22,7% dos doentes receberam pelo menos 1 dose de corticosteroides para tratamento da SLC. Dos 92 doentes no estudo KarMMA e CRB-401 que receberam a dose-alvo de 450×10^6 células T CAR positivas, 54,3% dos doentes receberam tocilizumab e 22,8% receberam, pelo menos, 1 dose de corticosteroides para tratamento da SLC. Dos 225 doentes no estudo KarMMA-3 que receberam a perfusão de Abecma, 71,6% dos doentes receberam tocilizumab e 28,4% receberam, pelo menos, 1 dose de corticosteroides para o tratamento da SLC. Ver secção 4.4 para orientação sobre monitorização e gestão.

Reações adversas neurológicas, incluindo ICANS

Nos estudos agrupados, nos 409 doentes, independentemente da atribuição de neurotoxicidade pelo investigador, as reações adversas neurológicas ou psiquiátricas mais frequentes ($\geq 5\%$) incluíram cefaleias (22,5%), tonturas (12,5%), estado confusional (11,0%), insónia (10,3%), ansiedade (5,9%), tremores (5,6%) e sonolência (5,6%). As outras reações adversas neurológicas que ocorreram com uma menor frequência e que foram consideradas clinicamente importantes incluíram encefalopatia (3,4%) e afasia (2,9%).

A neurotoxicidade identificada pelos investigadores, que constituiu o principal método de avaliação de neurotoxicidade associada a células T CAR nos estudos KarMMA e KarMMA-3, ocorreu em 57 (16,1%) dos 353 doentes a receber Abecma, incluindo Grau 3 ou 4 em 3,1% dos doentes (não se verificaram acontecimentos de Grau 5). A mediana do tempo até ao aparecimento do primeiro acontecimento foi de 3 dias (intervalo: 1 a 317 dias; um doente desenvolveu encefalopatia no Dia 317 como resultado do agravamento de pneumonia e de colite por *Clostridium difficile*). A mediana da duração foi de 3 dias (intervalo: 1 a 252 dias; um doente desenvolveu neurotoxicidade [Grau 3 mais elevado] 43 dias após a perfusão de ide-cel, que se resolveu após 252 dias). No geral, 7,1% dos doentes receberam pelo menos 1 dose de corticosteroides para tratamento da neurotoxicidade associada a células T CAR.

No estudo KarMMA, em todos os níveis de dose alvo, 7,8% dos doentes receberam, pelo menos, 1 dose de corticosteroides para tratamento da neurotoxicidade associada às células T CAR, enquanto estavam na dose-alvo de 450×10^6 células T CAR positivas, 14,8% dos doentes receberam pelo menos 1 dose de corticosteroides.

No estudo KarMMA-3, em todos os doentes que receberam a perfusão de Abecma no intervalo da dose alvo, 6,7% dos doentes receberam, pelo menos, 1 dose de corticosteroides para tratamento da neurotoxicidade associada às células T CAR.

Dos 353 doentes nos estudos KarMMA e KarMMA-3, as manifestações mais frequentes ($\geq 2\%$) de neurotoxicidade identificada pelo investigador incluíram estado confusional (8,5%), encefalopatia (3,4%), sonolência (2,8%), afasia (2,5%), tremores (2,3%), distúrbios da atenção (2,0%) e disgrafia (2,0%). Ver secção 4.4 para orientação sobre monitorização e gestão.

Neutropenia febril e infeções

Nos estudos agrupados, ocorreram infeções em 62,8% dos doentes. Ocorreram infeções de Grau 3 ou 4 em 23,2% dos doentes. Ocorreram infeções de Grau 3 ou 4 por um agente patogénico não especificado em 15,2% dos doentes, ocorreram infeções virais em 7,6% dos doentes, ocorreram infeções bacterianas em 4,6% dos doentes e ocorreram infeções fúngicas em 1,2% dos doentes. Foram notificadas infeções fatais por um agente patogénico não especificado em 2,0% dos doentes, 0,7% dos doentes tinham infeção fúngica ou viral fatal e 0,2% dos doentes tinham infeção bacteriana fatal. Ver secção 4.4 para orientação sobre monitorização e gestão.

Foi observada neutropenia febril (Grau 3 ou 4) em 10,8% dos doentes após a perfusão de Abecma. A neutropenia febril pode ser concomitante com SLC. Ver secção 4.4 para orientação sobre monitorização e gestão.

Citopenia prolongada

Os doentes podem exibir citopenias prolongadas após a quimioterapia de depleção linfocitária e a perfusão de Abecma. Nos estudos agrupados, em 38,2% dos 395 doentes que tiveram neutropenia de Grau 3 ou 4 e em 71,3% dos 230 doentes que tiveram trombocitopenia de Grau 3 ou 4 durante o primeiro mês após a perfusão de Abecma, estas condições não estavam resolvidas aquando da última avaliação realizada durante o primeiro mês. Entre os 151 doentes com neutropenia não resolvida até ao mês 1, 88,7% recuperaram do estado de neutropenia de Grau 3 ou 4 com uma mediana de tempo de recuperação de 1,9 meses desde a perfusão de Abecma. Dos 164 doentes com trombocitopenia não resolvida até ao mês 1, 79,9% recuperaram do estado de trombocitopenia de Grau 3 ou 4 com uma

mediana de tempo de recuperação de 2,0 meses. Ver secção 4.4 para orientação sobre monitorização e gestão.

Hipogamaglobulinemia

Foi notificada hipogamaglobulinemia em 13,7% dos doentes tratados com Abecma nos estudos agrupados, com um tempo mediano até ao seu aparecimento de 90 dias (intervalo de 1 a 326 dias). Ver secção 4.4 para orientação sobre monitorização e gestão.

Imunogenicidade

Abecma tem o potencial para induzir anticorpos anti-CAR. Em estudos clínicos, a imunogenicidade humoral de Abecma foi medida pela determinação de anticorpos anti-CAR no soro pré e pós-administração. Nos estudos agrupados de KarMMa, CRB-401 e KarMMa-3, 3,2% dos doentes testaram positivo para anticorpos anti-CAR pré-perfusão e 56,2% dos doentes testaram positivo para anticorpos anti-CAR pós-perfusão. Não existem evidências de que a presença de anticorpos anti-CAR preexistentes ou pós-perfusão tenha impacto na expansão celular, segurança ou eficácia de Abecma.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Existem dados limitados sobre sobredosagem com Abecma.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: outros agentes antineoplásicos; código ATC: L01XL07.

Mecanismo de ação

Abecma é uma terapêutica à base de células T positivas para o recetor antigénio quimérico (CAR) que visa o antigénio de maturação das células B (BCMA), que é expresso na superfície das células do plasma normais e malignas. A composição do CAR inclui um domínio anti-BCMA que visa o scFv para especificidade antigénica, um domínio transmembranar, um domínio de ativação das células T CD3-zeta e um domínio de coestimulação 4-1BB. A ativação específica do antigénio proporcionada por Abecma resulta em proliferação de células T CAR positivas, secreção de citocinas e subsequente morte citolítica das células que expressam o BCMA.

Eficácia e segurança clínicas

KarMMa-3

KarMMa-3 foi um estudo multicêntrico, sem ocultação, aleatorizado, controlado, que avaliou a eficácia e a segurança de Abecma, em comparação com os regimes padrão em doentes adultos com mieloma múltiplo recidivante e refratário que tinham recebido dois a quatro regimes antimiéloma anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor do proteossoma e daratumumab, e foram refratários ao regime antimiéloma anterior mais recente. Foi alocado um regime padrão a cada doente antes da aleatorização, condicionado pelo tratamento antimiéloma mais recente do doente. Os regimes padrão consistiram em daratumumab, pomalidomida, dexametasona (DPd), daratumumab, bortezomib, dexametasona (Dvd), ixazomib, lenalidomida, dexametasona (IRd), carfilzomib, dexametasona (Kd), ou elotuzumab, pomalidomida, dexametasona (EPd). Nos doentes aleatorizados

para o braço de Abecma, o regime padrão alocado seria utilizado como terapêutica de “ponte”, se houvesse indicação clínica.

O estudo incluiu doentes que atingiram uma resposta (resposta mínima ou melhor) a, pelo menos, 1 regime de tratamento anterior e que tinham um estado de desempenho do ECOG de 0 ou 1. O estudo excluiu doentes com mieloma com envolvimento do SNC, antecedentes de perturbações do SNC (tais como convulsões), TCE alogénico anterior ou tratamento anterior com qualquer terapêutica para o cancro à base de genes, terapêutica celular em investigação para o cancro ou terapêutica direcionada ao BCMA, tratamento com imunossuppressores a decorrer, depuração da creatinina sérica < 45 ml/min, aspartato aminotransferase (AST) ou alanina aminotransferase séricas (ALT) $> 2,5$ vezes o limite superior normal e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $< 45\%$. Os doentes foram também excluídos se a contagem absoluta de neutrófilos fosse $< 1000/\mu\text{l}$ e a contagem de plaquetas fosse $< 75\,000/\mu\text{l}$ em doentes nos quais $< 50\%$ das células nucleadas da medula óssea são células do plasma e a contagem de plaquetas for $< 50\,000/\mu\text{l}$ em doentes nos quais $\geq 50\%$ das células nucleadas da medula óssea são células do plasma.

Os doentes foram aleatorizados numa razão de 2:1 de modo a receberem Abecma (N = 254) ou regimes padrão (N = 132) para o mieloma múltiplo recidivante e refratário. A aleatorização foi estratificada por idade, número de regimes antimieloma anteriores e anomalias citogenéticas de alto risco. Era permitido aos doentes a receberem regimes padrão receberem Abecma ao haver confirmação de progressão da doença.

Os doentes aleatorizados para Abecma iriam receber quimioterapia de linfodepleção consistindo em ciclofosfamida (300 mg/m^2 , perfusão IV diária durante 3 dias) e fludarabina (30 mg/m^2 , perfusão IV diária durante 3 dias), com início 5 dias antes da data alvo da perfusão de Abecma. Era permitido até 1 ciclo de quimioterapia anticancerígena com DPd, DVd, IRd, Kd ou EPd para controlo da doença (terapêutica de “ponte”) entre a aférese e até 14 dias antes do início da quimioterapia de linfodepleção.

Dos 254 doentes aleatorizados para Abecma, 249 (98%) doentes foram submetidos a leucaferese e 225 (88,6%) doentes receberam Abecma. Dos 225 doentes, 192 (85,3%) doentes receberam terapêutica de “ponte”. Vinte e nove doentes não receberam Abecma devido a morte (n = 4), acontecimentos adversos (n = 5), retirada do doente (n = 2), decisão do médico (n = 7), insucesso em cumprir os critérios do tratamento de quimioterapia de linfodepleção (n = 8) ou insucesso de fabricação (n = 3).

O intervalo de dose permitido foi de 150 a 540×10^6 células T CAR positivas. A dose mediana efetiva recebida foi de $445,3 \times 10^6$ células T CAR positivas (intervalo: $174,9$ a $529,0 \times 10^6$ células T CAR positivas). O tempo mediano desde a leucaferese até à disponibilidade do medicamento foi de 35 dias (intervalo: 24 a 102 dias) e o tempo mediano desde a leucaferese até à perfusão foi de 49 dias (intervalo: 34 a 117 dias).

Dos 132 doentes aleatorizados para os regimes padrão, 126 (95,5%) doentes receberam tratamento. Seis doentes descontinuaram sem receberem tratamento devido a progressão da doença (n = 1), retirada do doente (n = 3) ou decisão do médico (n = 2). Era permitido aos doentes a receberem regimes padrão receberem Abecma a pedido do investigador, ao haver confirmação de progressão da doença por uma comissão de revisão independente (CRI), com base nos critérios do Grupo Internacional de Trabalho do Mieloma (*International Myeloma Working Group* - IMWG) e confirmação de elegibilidade. Dos doentes elegíveis, 69 (54,8%) foram submetidos a leucaferese e 60 (47,6%) receberam Abecma.

A Tabela 4 resume as características do doente e da doença no início do estudo no estudo KarMMA-3.

Tabela 4. Dados demográficos/características da doença no início do estudo para os doentes no estudo KarMMa-3

Característica	Abecma (N = 254)	Regimes padrão (N = 132)
Idade (anos)		
Mediana (min, max)	63 (30, 81)	63 (42, 83)
≥ 65 anos, n (%)	104 (40,9)	54 (40,9)
≥ 75 anos, n (%)	12 (4,7)	9 (6,8)
Sexo, masculino, n (%)	156 (61,4)	79 (59,8)
Raça, n (%)		
Asiática	7 (2,8)	5 (3,8)
Negra	18 (7,1)	18 (13,6)
Caucasiana	172 (67,7)	78 (59,1)
Estado de desempenho do 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)
Doentes com plasmocitoma extramedular, n (%)	61 (24,0)	32 (24,2)
Tempo desde o diagnóstico inicial (ano)		
n	251	131
mediana (min, max)	4,1 (0,6; 21,8)	4,0 (0,7; 17,7)
Transplante de células estaminais anterior, n (%)	214 (84,3)	114 (86,4)
Anomalia citogenética no início do estudo, n (%)^b		
Alto risco ^c	107 (42,1)	61 (46,2)
Risco não alto	114 (44,9)	55 (41,7)
Não avaliável/ausente	33 (13,0)	16 (12,1)
Estádio ISS revisto no início do estudo (derivado)^d, n (%)		
Estádio I	50 (19,7)	26 (19,7)
Estádio II	150 (59,1)	82 (62,1)
Estádio III	31 (12,2)	14 (10,6)
Desconhecido	23 (9,1)	10 (7,6)
Distribuição de regimes antimieloma anteriores, n (%)		
2	78 (30,7)	39 (29,5)
3	95 (37,4)	49 (37,1)
4	81 (31,9)	44 (33,3)
Estado refratário a classes terapêuticas anteriores, n (%)		
IMiD	224 (88,2)	124 (93,9)

Inibidor do proteossoma (IP)	189 (74,4)	95 (72,0)
Anticorpos anti-CD38	242 (95,3)	124 (93,9)
Refratário triplo^c, n (%)	164 (64,6)	89 (67,4)

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group* (Grupo Cooperativo de Oncologia da Zona Leste); IMiD = agentes imunomoduladores; ISS = *International Staging System* (Sistema Internacional de Estadiamento); max = máximo; min = mínimo

^a Todos os indivíduos tiveram uma pontuação ECOG de 0 ou 1 aquando do rastreio, mas a pontuação ECOG poderia ser > 1 no início do estudo.

^b A anomalia citogenética no início do estudo foi baseada na citogenética no início do estudo do laboratório central, se disponível. Se não houvesse um laboratório central ou caso fosse desconhecido, utilizava-se a citogenética anterior ao rastreio.

^c Alto risco foi definido como uma deleção no cromossoma 17p (del[17p]), uma translocação envolvendo os cromossomas 4 e 14 (t[4;14]) ou uma translocação envolvendo os cromossomas 14 e 16 (t[14;16]).

^d O ISS revisto foi derivado utilizando o estágio do ISS do início do estudo, a anomalia citogenética e a lactato desidrogenase sérica.

^e Refratário triplo é definido como refratário para um agente imunomodulador, um inibidor do proteossoma e um anticorpo anti-CD38.

O parâmetro de avaliação primário da eficácia foi a sobrevivência livre de progressão (*progression free survival* - PFS), de acordo com os Critérios de Resposta Uniforme para o Mieloma Múltiplo do IMWG (*IMWG Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma*), conforme determinado por uma Comissão de Revisão Independente (CRI). Outras medidas da eficácia incluíram a taxa de resposta global (*overall response rate* - ORR), a sobrevivência global (*overall survival* - OS) e os resultados comunicados pelo doente. Numa análise interina pré-especificada com uma fração de informação de 80%, com um tempo de seguimento mediano de 18,6 meses, Abecma demonstrou uma melhoria estatisticamente significativa da PFS em comparação com o braço do regime padrão; RR = 0,493 (IC de 95%: 0,38; 0,65; valor de *p* bilateral < 0,0001). Os resultados da análise primária subsequente (apresentados na Tabela 5 e na Figura 1), com um tempo de seguimento mediano de 30,9 meses, foram consistentes com a análise interina.

Tabela 5. Resumo dos resultados da eficácia do estudo KarMMa-3 (população com intenção de tratar)

	Braço de Abecma (N = 254)	Braço dos regimes padrão (N = 132)
Sobrevivência livre de progressão		
Número de acontecimentos, n (%)	184 (72,4)	105 (79,5)
Mediana, meses [IC de 95%] ^a	13,8 [11,8; 16,1]	4,4 [3,4; 5,8]
Razão de risco [IC de 95%] ^b	0,49 [0,38; 0,63]	
Taxa de resposta global		
n (%)	181 (71,3)	56 (42,4)
IC de 95% (%) ^c	(65,7; 76,8)	(34,0; 50,9)
RC ou melhor (RCr+RC)	111 (43,7)	7 (5,3)
RCr	103 (40,6)	6 (4,5)
RC	8 (3,1)	1 (0,8)
RPMB	45 (17,7)	15 (11,4)
RP	25 (9,8)	34 (25,8)
DOR se a resposta melhor for RC		
N	111	7
Mediana, meses [IC de 95%]	15,7 [12,1; 22,1]	24,1 [4,6; NA]
DOR se a resposta melhor for RP		
N	181	56
Mediana, meses [IC de 95%]	16,5 [12,0; 19,4]	9,7 [5,4; 15,5]

	Braço de Abecma (N = 254)	Braço dos regimes padrão (N = 132)
Estado DRM-negativo por NGS e ≥ RC		
Taxa de negatividade DRM, n (%) ^d	57 (22,4)	1 (0,8)
IC de 95% (%) ^c	(17,3; 27,6)	(0,0; 2,2)

IC=intervalo de confiança; RC=resposta completa; DOR=duração da resposta; DRM=doença residual mínima; RP=resposta parcial; RCr=resposta completa restrita; RPMB=resposta parcial muito boa.

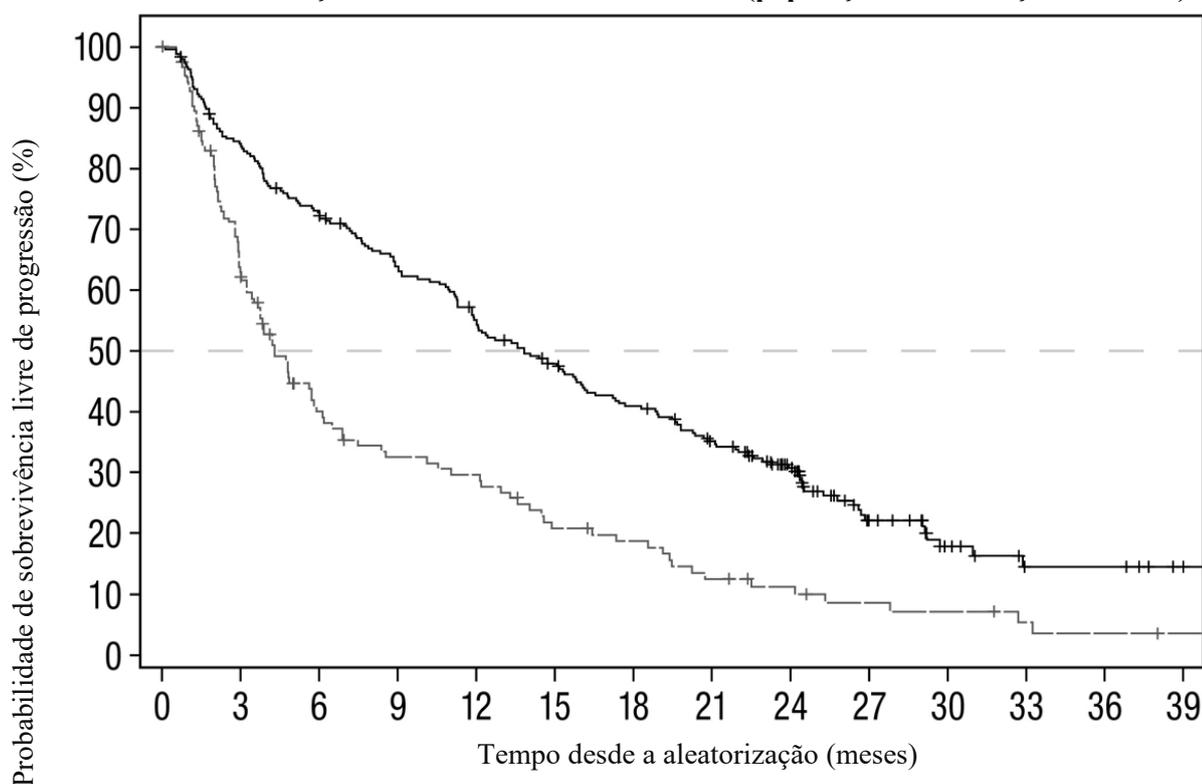
^a Estimativa de Kaplan-Meier.

^b Com base no modelo estratificado univariante dos riscos proporcionais de Cox.

^c Intervalo de confiança bilateral de Wald.

^d A negatividade da DRM foi definida como a proporção de todos os doentes na população ITT que atingiram RC ou RC restrita e que são DRM negativos em qualquer altura no período de 3 meses antes de atingirem a RC ou RC restrita até à altura da progressão ou morte. Com base num limiar de 10^{-5} utilizando o ClonoSEQ, um ensaio de sequenciação de geração seguinte (*next-generation sequencing* - NGS).

Figura 1. Gráfico de Kaplan-Meier da sobrevivência livre de progressão com base na avaliação da CRI no estudo KarMMa-3 (população com intenção de tratar)



Número de indivíduos em risco

□□ Abecma

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

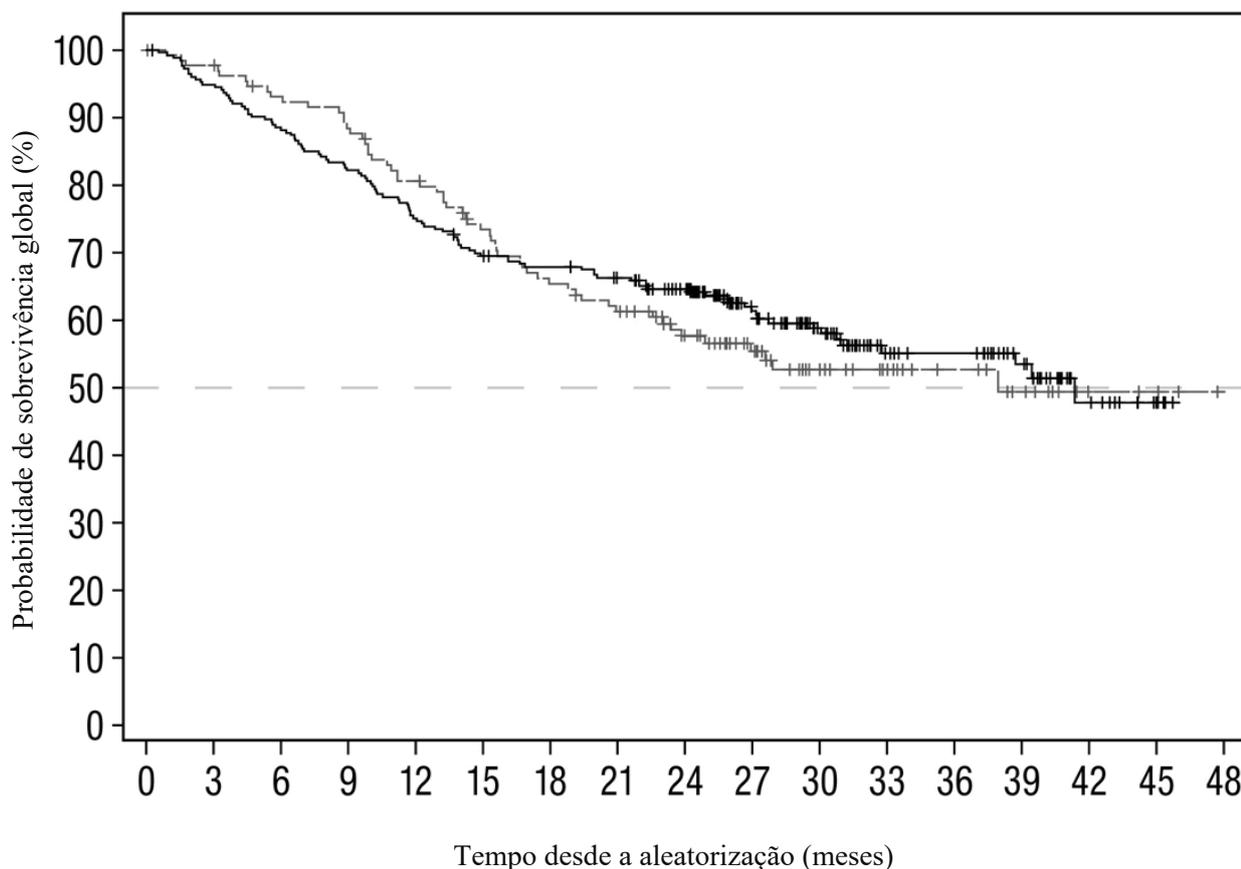
---- Regimes padrão

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

Na altura da análise final da PFS, 74% dos acontecimentos planeados da OS foram atingidos. Era permitido aos doentes que estavam a receber regimes padrão receberem Abecma ao haver confirmação de progressão da doença, por conseguinte, os dados de OS são confundidos por 74 (56,1%) doentes do braço do regime padrão que receberam Abecma como terapêutica subsequente. A OS mediana para Abecma foi de 41,4 meses (IC de 95%: 30,9; NR) *versus* 37,9 meses para os regimes padrão (IC de 95%: 23,4; NR); RR = 1,01 (IC de 95%: 0,73; 1,40). A Figura 2 mostra a curva de Kaplan-Meier para a OS na população com intenção de tratar (não corrigido para cruzamento).

Em comparação com o braço dos regimes padrão (9/132; 6,8%), houve uma proporção mais elevada de doentes nos quais ocorreu morte no período de 6 meses após a aleatorização para o braço de Abecma (30/254; 11,8%). Dos 30 doentes com acontecimento de morte precoce no braço de Abecma, 17 doentes nunca receberam tratamento com Abecma e 13 destes 17 doentes morreram de progressão da doença. Factores de risco elevado tais como anomalias citogenéticas de alto risco, estágio III do ISS-R, presença de plasmocitoma extramedular ou carga tumoral elevada (ver secção 4.4 sobre doença de progressão rápida) estão associados a maior risco de morte precoce.

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier da sobrevivência global com base na avaliação da CRI no estudo KarMMa-3 (população com intenção de tratar)



Número de indivíduos em risco

□□ Abecma

254 240 223 208 190 175 169 161 143 103 75 48 44 30 13 4 0

---- Regimes padrão

132 128 120 114 103 91 81 75 59 45 32 24 18 11 4 3 0

KarMMa

O KarMMa foi um estudo sem ocultação, de um único braço, multicêntrico, que avaliou a eficácia e segurança de Abecma em doentes adultos com mieloma múltiplo recidivante e refratário que tinham recebido pelo menos 3 terapêuticas antimieloma anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor de proteossomas e um anticorpo anti-CD38, e foram refratários ao último regime de tratamento. Os doentes com mieloma com envolvimento do SNC, um historial com outras terapêuticas dirigidas ao BCMA, TCE alogénico, terapêutica genética anterior ou outra terapêutica de células T geneticamente modificadas foram excluídos. Os doentes com historial de doenças do sistema nervoso central (tais como convulsões), funções hepática, renal, da medula óssea, cardíaca e pulmonar inadequadas ou tratamento em curso com imunossuppressores foram excluídos.

O estudo consistiu de pré-tratamento (rastreamento, leucaferese e terapêutica “ponte” [se necessário]); tratamento (quimioterapia de depleção linfocitária e perfusão de Abecma); e pós-tratamento (em curso) durante um período mínimo de 24 meses após a perfusão de Abecma ou até progressão da doença documentada, o que fosse mais longo. O período de quimioterapia de depleção linfocitária consistiu de um ciclo de 3 dias de ciclofosfamida (300 mg/m² por perfusão IV, diariamente, durante 3 dias) e de fludarabina (30 mg/m² por perfusão IV, diariamente, durante 3 dias), com início 5 dias antes da data-alvo de perfusão de Abecma. Os doentes foram hospitalizados durante 14 dias após a perfusão de Abecma para monitorizar e gerir potenciais ocorrências de SLC e neurotoxicidade.

Dos 140 doentes que foram incluídos (ou sejam, que foram submetidos a leucaferese), 128 doentes receberam a perfusão de Abecma. Dos 140 doentes, apenas um não recebeu o produto devido a falha de fabrico. Outros onze doentes não foram tratados com Abecma devido a decisão do médico (n = 3), retirada do doente (n = 4), acontecimentos adversos (n = 1), doença progressiva (n = 1) ou morte (n = 2) antes de receber Abecma.

A terapêutica oncológica para controlo (“ponte”) da doença foi permitida entre a aférese e a depleção linfocitária com a última dose a ser administrada, pelo menos, 14 dias antes do início da quimioterapia de depleção linfocitária. Dos 128 doentes tratados com Abecma, a maioria dos doentes (87,5%) receberam terapêutica oncológica para controlo da doença a critério do investigador.

As doses visadas no estudo clínico foram de 150, 300 ou 450 x 10⁶ células T CAR positivas por perfusão. O intervalo de dose permitido foi de 150 a 540 x 10⁶ células T CAR positivas.

A Tabela 6 a seguir mostra os níveis de dose-alvo utilizados no estudo clínico com base nas células T CAR positivas totais e no intervalo correspondente de dose efetivamente administrada definida como células T CAR positivas viáveis.

Tabela 6. Dose total de células T CAR positivas com o intervalo de dose correspondente de células T CAR positivas viáveis (x10⁶) – Estudo KarMMA

Dose-alvo com base nas células T CAR positivas totais, incluindo tanto as células viáveis como as não viáveis (x10⁶)	Células T CAR positivas viáveis (x10⁶) (min, max)
150	133 a 181
300	254 a 299
450	307 a 485

A Tabela 7 resume as características dos doentes e da doença no início do estudo para a população de doentes incluída e tratada no estudo.

Tabela 7. Dados demográficos/características da doença no início do estudo para a população do estudo – Estudo KarMMA

Características	Total incluídos (N = 140)	Total tratados (N = 128)
Idade (anos)		
Mediana (min., max.)	60,5 (33; 78)	60,5 (33; 78)
≥ 65 anos, n (%)	48 (34,3)	45 (35,2)
≥ 75 anos, n (%)	5 (3,6)	4 (3,1)
Género, masculino, n (%)	82 (58,6)	76 (59,4)
Raça, n (%)		
Asiática	3 (2,1)	3 (2,3)
Negra	8 (5,7)	6 (4,7)
Caucasiana	113 (80,7)	103 (80,5)

Características	Total incluídos (N = 140)	Total tratados (N = 128)
Estado de desempenho 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)
Doentes com plasmocitoma extramedular, n (%)	52 (37,1)	50 (39,1)
Tempo desde o diagnóstico inicial (anos), mediana (min., max.)	6 (1,0; 17,9)	6 (1,0; 17,9)
Transplante de células estaminais anterior, n (%)	131 (93,6)	120 (93,8)
Situação basal citogenética de alto risco^{b,c}	46 (32,9)	45 (35,2)
Estádio ISS revisto no início do estudo (derivado)^d, n (%)		
Estádio I	14 (10,0)	14 (10,9)
Estádio II	97 (69,3)	90 (70,3)
Estádio III	26 (18,6)	21 (16,4)
Desconhecido	3 (2,1)	3 (2,3)
Número de terapêuticas antimieloma anteriores^e, mediana (min., max.)	6 (3, 17)	6 (3, 16)
Triplo refratário^f, n (%)	117 (83,6)	108 (84,4)
Depuração da 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)

max. = máximo; min. = mínimo

^a Estes doentes apresentaram pontuações ECOG < 2 na seleção para a elegibilidade, mas posteriormente as pontuações deterioraram-se para ECOG ≥ 2 no início do estudo antes do início da quimioterapia de depleção linfocitária.

^b A alteração citogenética ao início do estudo baseou-se na avaliação citogenética inicial do laboratório central, se disponível. Se o laboratório central não estava disponível ou era desconhecido, foi utilizada a avaliação citogenética antes da seleção.

^c “Alto risco” definido como deleção no cromossoma 17p (del[17p]), translocação que envolve os cromossomas 4 e 14 (t[4;14]) ou translocação que envolve os cromossomas 14 e 16 (t[14;16]).

^d O ISS revisto foi obtido utilizando os valores do estágio ISS, da alteração citogénica e da desidrogenase láctica no soro do início do estudo.

^e A indução com ou sem transplante de células estaminais hematopoiéticas e com ou sem terapêutica de manutenção foi considerada uma única terapia.

^f “Triplo refratário” é definido como refratário a um agente imunomodulador, a um inibidor de proteossomas e a um anticorpo anti-CD38.

A mediana do tempo entre a leucaferese e a disponibilidade do produto foi de 32 dias (intervalo: 24 a 55 dias) e a mediana do tempo entre a leucaferese e a perfusão foi de 40 dias (intervalo: 33 a 79 dias). A mediana da dose real recebida em todas as doses visadas no estudo clínico foi de 315,3 x 10⁶ células T CAR positivas (intervalo 150,5 a 518,4).

A eficácia foi avaliada com base na taxa de resposta global (TRG), taxa de resposta completa (RC) e duração da resposta (DR), conforme determinado por uma comissão de revisão independente. Os outros parâmetros de avaliação de eficácia incluíram a doença residual mínima (DRM) utilizando sequenciação de próxima geração (*next-generation sequencing*, NGS).

Os resultados de eficácia em todas as doses visadas no estudo clínico (150 a 450 x 10⁶ células T CAR positivas) são apresentados na Tabela 8. A mediana de seguimento foi de 19,9 meses para todos os doentes tratados com Abecma.

Tabela 8. Resumo da eficácia com base no estudo KarMMa

	Incluídos ^a (N = 140)	População tratada Dose-alvo de Abecma (células T CAR positivas)			
		150 x 10 ^{6b} (N = 4)	300 x 10 ⁶ (N = 70)	450 x 10 ⁶ (N = 54)	Total 150 a 450 x 10 ⁶ (N = 128)
Taxa de resposta global (RCs+RC+RPMB+RP), n (%)	94 (67,1)	2 (50,0)	48 (68,6)	44 (81,5)	94 (73,4)
IC de 95% ^c	59,4, 74,9	6,8; 93,2	56,4, 79,1	68,6, 90,7	65,8, 81,1
RC ou melhor, n (%)	42 (30,0)	1 (25,0)	20 (28,6)	21 (38,9)	42 (32,8)
IC de 95% ^c	22,4, 37,6	0,6, 80,6	18,4, 40,6	25,9, 53,1	24,7, 40,9
RPMB ou melhor, n (%)	68 (48,6)	2 (50,0)	31 (44,3)	35 (64,8)	68 (53,1)
IC de 95% ^c	40,3, 56,9	6,8, 93,2	32,4, 56,7	50,6, 77,3	44,5, 61,8
Estado negativo para DMR^d e ≥ RC					
Com base em doentes tratados	–	4	70	54	128
n (%)	–	1 (25,0)	17 (24,3)	14 (25,9)	32 (25,0)
IC de 95%	–	0,6; 80,6	14,8; 36,0	15,0; 39,7	17,8; 33,4
Tempo de resposta, n	94	2	48	44	94
Mediana (meses)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Min, max	0,5, 8,8	1,0, 1,0	0,5, 8,8	0,9, 2,0	0,5, 8,8
Duração da resposta (RP ou melhor)^e, n	94	2	48	44	94
Mediana (meses)	10,6	15,8	8,5	11,3	10,6
IC de 95%	8,0, 11,4	2,8, 28,8	5,4, 11,0	10,3, 17,0	8,0, 11,4

CAR = recetor antigénico quimérico; IC = intervalo de confiança; RC = resposta completa; DRM = doença residual mínima; NE = não estimável; RP = resposta parcial; RCs = resposta completa rigorosa; RPMB = resposta parcial muito boa.

^a Todos os doentes que foram submetidos a leucaferese.

^b A dose de 150 x 10⁶ células T CAR-positivas não faz parte do intervalo de doses aprovado.

^c Para Total (“População tratada” e “População incluída”): IC de Wald; para níveis de dose-alvo individual: IC exato de Clopper-Pearson.

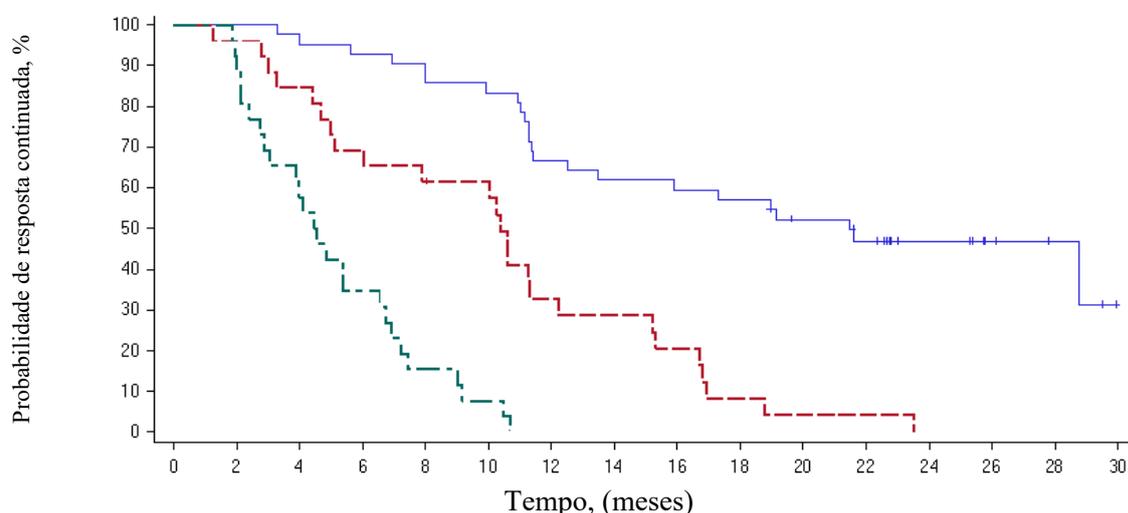
^d Com base num limiar de 10⁻⁵ utilizando um ensaio de sequenciação de próxima geração. IC de 95% para a percentagem de negatividade do DRM utiliza o IC exato de Clopper-Pearson para níveis individuais da dose alvo, bem como para a população tratada

^e A mediana e a IC de 95% são baseadas na abordagem de Kaplan-Meier.

Nota: A dose-alvo é de 450 x 10⁶ células T CAR-positivas dentro de um intervalo de 150 a 540 x 10⁶ células T CAR-positivas. A dose de 150 x 10⁶ células T CAR-positivas não faz parte do intervalo de doses aprovado.

A curva de Kaplan-Meier de duração da resposta por melhor resposta global é apresentada na Figura 3.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de duração da resposta com base na análise da comissão de revisão independente de acordo com os critérios do IMWG por melhor resposta global (população tratada com Abecma – Estudo KarMMa)



RC ou melhor	42	42	40	39	36	35	28	26	25	24	20	17	10	6	3	0
RPMB	26	25	22	18	16	15	8	7	5	2	1	1	0	0	0	0
RP	26	23	15	9	4	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

— RC ou melhor: Participantes: 42; Acontecimentos: 23; Mediana: 21,45 (IC de 95%: 12,52; NE)
- - - RPMB: Participantes: 26; Acontecimentos: 25; Mediana: 10,38 (IC de 95%: 5,09; 12,22)
- - - RP: Participantes: 26; Acontecimentos: 26; Mediana: 4,50 (IC de 95%: 2,86; 6,54)

IC = intervalo de confiança; IMWG = Grupo de Trabalho Internacional sobre Mieloma (International Myeloma Working Group); NE = não estimável. Dois doentes com a dose de 150×10^6 células T CAR positivas, a qual não faz parte do intervalo de doses aprovado, estão incluídos na Figura 3.

Populações especiais

Idosos

Nos ensaios clínicos de Abecma, 163 (39,9%) doentes tinham idade igual ou superior a 65 anos e 17 (4,2%) doentes tinham idade igual ou superior a 75 anos. Não foram observadas diferenças clinicamente importantes na segurança ou eficácia de Abecma entre estes doentes e doentes com menos de 65 anos de idade.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Abecma em todos os subgrupos da população pediátrica no tratamento de neoplasias de células B maduras (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a perfusão de Abecma, as células T CAR positivas proliferam e passam por uma expansão multilogarítmica rápida, seguida de um declínio bi-exponencial. A mediana de tempo de expansão máxima no sangue periférico (t_{max}) ocorreu 11 dias depois da perfusão.

Abecma pode persistir no sangue periférico durante até 1 ano após a perfusão.

Os níveis de transgenes Abecma estiveram positivamente associados a resposta tumoral objetiva (resposta parcial ou melhor). Nos doentes que receberam Abecma no estudo KarMMa-3, a mediana dos níveis da C_{max} em doentes com resposta (N = 180) foi, aproximadamente, 5,4 vezes superior em comparação com os níveis correspondentes em doentes sem resposta (N = 40). A mediana da $AUC_{0-28 \text{ dias}}$ em doentes com resposta (N = 180) foi, aproximadamente, 5,5 vezes superior em comparação com a dos doentes sem resposta (N = 38). Nos doentes que receberam Abecma no estudo KarMMa, a mediana dos níveis de C_{max} em doentes com resposta (N = 93) foi aproximadamente 4,5 vezes superior em comparação com os níveis correspondentes em doentes sem resposta (N = 34). A mediana da $AUC_{0-28 \text{ dias}}$ em doentes com resposta (N = 93) foi aproximadamente 5,5 vezes superior em comparação com a dos doentes sem resposta (N = 32).

Populações especiais

Compromisso renal e hepático

Não foram realizados estudos de compromisso hepático e renal com Abecma.

Efeitos da idade, peso, género ou raça

A idade (intervalo: 30 a 81 anos) não teve qualquer impacto nos parâmetros de expansão de Abecma. A farmacocinética de Abecma em doentes com menos de 18 anos de idade não foi avaliada.

Os doentes com um peso corporal mais baixo apresentaram uma expansão celular mais elevada. Devido à elevada variabilidade na farmacocinética da expansão celular, o efeito global do peso nos parâmetros de expansão de Abecma não é considerado clinicamente relevante.

O género não teve qualquer impacto nos parâmetros de expansão de Abecma.

A raça e etnia não tiveram qualquer impacto significativo nos parâmetros de expansão de Abecma.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Abecma é composto de células T humanas modificadas por engenharia genética, portanto não existe uma referência em ensaios *in vitro*, modelos *ex vivo* ou modelos *in vivo* que possam representar com precisão as características toxicológicas do produto humano. Por conseguinte, os estudos toxicológicos tradicionais utilizados para o desenvolvimento de medicamentos não foram realizados. Não foram realizados estudos de genotoxicidade nem de carcinogenicidade.

Os estudos de expansão *in vitro* a partir de dadores saudáveis e de doentes não apresentaram evidências de transformação e/ou imortalização, nem nenhuma integração preferencial junto de genes visados nas células T de Abecma.

Dada a natureza do produto, não foram realizados estudos não clínicos sobre fertilidade, reprodução e desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

CryoStor CS10 (contém dimetilsulfóxido)

Cloreto de sódio

Gluconato de sódio

Acetato de sódio, tri-hidratado

Cloreto de potássio

Cloreto de magnésio

Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

1 ano.

Cada saco tem de ser administrado no prazo de 1 hora do início da descongelação. Após a descongelação, o volume do produto destinado a perfusão deve ser mantido à temperatura ambiente (20 °C–25 °C).

6.4 Precauções especiais de conservação

Abecma tem de ser conservado na fase de vapor de azoto líquido (≤ -130 °C) e tem de permanecer congelado até o doente estar pronto para o tratamento, de modo a assegurar que as células viáveis estão disponíveis para administração no doente. O medicamento descongelado não deve voltar a ser congelado.

Condições de conservação do medicamento após descongelação, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Saco(s) de criopreservação de acetato-vinilo de etileno com tubo de adição selado contendo 10-30 ml (saco de 50 ml), 30-70 ml (saco de 250 ml) ou 55-100 ml (saco de 500 ml) de dispersão celular.

Cada saco de criopreservação é acondicionado individualmente numa cassete de metal.

Uma dose de tratamento individual é composta por um ou mais sacos de perfusão do mesmo tamanho e volume de enchimento.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento

Abecma tem de ser transportado dentro das instalações em contentores fechados, à prova de rutura e de fugas.

Este medicamento contém células de sangue humano. Os profissionais de saúde que manuseiem Abecma têm de tomar precauções adequadas (utilização de luvas e óculos de proteção) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.

Preparação antes da administração

Antes da perfusão de Abecma, tem de ser confirmado que a identidade do doente corresponde aos identificadores do doente na(s) cassete(s), no(s) saco(s) de perfusão de Abecma e no certificado RfIC. O saco de perfusão de Abecma não pode ser removido da cassete se a informação no rótulo específico do doente não corresponder ao doente em questão. A empresa tem de ser contactada imediatamente se existirem discrepâncias entre os rótulos e os identificadores do doente.

Se tiver sido recebido mais do que um saco de perfusão para o tratamento, descongele um saco de perfusão de cada vez. O tempo de descongelação de Abecma e a perfusão devem ser coordenados. A hora de início da perfusão deve ser confirmada antecipadamente e ajustada para a descongelação, de modo a que Abecma esteja disponível para perfusão quando o doente estiver pronto.

Descongelamento

- Retire o saco de perfusão de Abecma da cassete e inspecione o saco de perfusão em relação a quaisquer violações de integridade do recipiente, tais como fissuras ou fendas, antes de descongelar. Se o saco de perfusão parecer danificado ou estiver a verter, não deve ser administrado e deve ser eliminado de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material derivado de humanos.
- Coloque o saco de perfusão dentro de um segundo saco esterilizado.
- Descongele Abecma a aproximadamente 37 °C utilizando um dispositivo de descongelação aprovado ou banho de água até não ser visível gelo no saco de perfusão. Misture suavemente o conteúdo do saco para dispersar aglomerados de material celular. Se permanecerem visíveis aglomerados celulares, continue a misturar suavemente o conteúdo do saco. Os pequenos aglomerados de material celular devem dispersar-se com uma mistura manual suave. Não lave, centrifugue e/ou ressuspenda Abecma em meios novos antes da perfusão.

Administração

- Preencha a tubagem do conjunto de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) antes da perfusão.
- Administre Abecma por perfusão no prazo de 1 hora do início da descongelação tão rapidamente quanto tolerado por ação da gravidade.
- Após a administração de todo o conteúdo do saco de perfusão, lave a tubagem com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) à mesma taxa de perfusão para assegurar que todo o produto é administrado.
- Siga o mesmo procedimento para todos os sacos de perfusão subsequentes para o doente identificado.

Medidas a tomar em caso de exposição acidental

Em caso de exposição acidental, é necessário seguir as diretrizes locais sobre manuseamento de material derivado de humanos. As superfícies de trabalho e os materiais que estiveram potencialmente em contacto com Abecma têm de ser descontaminadas com um desinfetante apropriado.

Precauções a tomar para a eliminação do medicamento

Qualquer medicamento não utilizado e todos os materiais que estiveram em contacto com Abecma (resíduos sólidos e líquidos) têm de ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos de acordo com as orientações locais sobre manuseamento de materiais derivados de humanos.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/21/1539/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de agosto de 2021

Data da última renovação: 08 de junho de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Elementos principais:

Disponibilidade de tocilizumab e qualificação do centro através do programa de distribuição controlada

O titular da AIM irá garantir que os hospitais e os seus centros associados que dispensam Abecma são qualificados em conformidade com o programa de distribuição controlada acordado ao:

- garantir acesso imediato no centro a uma dose de tocilizumab por doente antes da perfusão de Abecma. O centro de tratamento tem de ter acesso a uma dose adicional de tocilizumab no prazo de 8 horas após cada dose anterior. No caso excepcional de tocilizumab não estar disponível devido a uma escassez listada no catálogo de escassez da Agência Europeia de Medicamentos, assegurar que estão disponíveis no centro de tratamento medidas alternativas adequadas, em vez de tocilizumab, para tratar a SLC.
- garantir que os profissionais de saúde envolvidos no tratamento de um doente completaram o programa educativo.

Programa educativo

Antes do lançamento de Abecma em cada Estado-Membro, o titular da AIM tem de concordar com a Autoridade Nacional Competente quanto ao conteúdo e formato dos materiais educativos.

Programa educativo para profissionais de saúde

Todos os profissionais de saúde que se espera que prescrevam, dispensem e administrem Abecma deverão receber um guia para os profissionais de saúde com informações sobre:

- identificação da SLC e de reações adversas neurológicas graves, incluindo ICANS;
- gestão da SLC e de reações adversas neurológicas graves, incluindo ICANS;
- monitorização adequada da SLC e de reações neurológicas graves, incluindo ICANS;
- fornecimento de todas as informações relevantes para os doentes;
- garantir acesso imediato no centro a uma dose de tocilizumab por doente antes da perfusão de Abecma. O centro de tratamento tem de ter acesso a uma dose adicional de tocilizumab no prazo de 8 horas após cada dose anterior. No caso excepcional de tocilizumab não estar disponível devido a uma escassez listada no catálogo de escassez da Agência Europeia de Medicamentos, assegurar que estão disponíveis no centro medidas alternativas adequadas para tratar a SLC;
- detalhes de contacto para testes de amostra de tumor após o desenvolvimento de neoplasia maligna secundária com origem em células T.
- fornecer informações sobre o estudo de seguimento de segurança e eficácia a longo prazo e a importância de contribuir para tal estudo;
- assegurar que as reações adversas são notificadas de forma adequada e apropriada;
- assegurar que são fornecidas instruções pormenorizadas sobre o procedimento de descongelamento.

Programa educativo do doente

Todos os doentes a quem for administrado Abecma devem receber um cartão do doente com informações sobre:

- os riscos da SLC e de reações adversas neurológicas graves associadas a Abecma;
- a necessidade de comunicar imediatamente os sintomas de suspeita de SLC e reações adversas neurológicas ao médico responsável pelo tratamento;
- a necessidade de permanecer nas proximidades do centro onde Abecma foi administrado durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão de Abecma;
- a necessidade de trazer sempre consigo o cartão do doente;

- um lembrete para mostrarem o cartão do doente a todos os profissionais de saúde, incluindo em situações de emergência e uma mensagem para os profissionais de saúde a informar que o doente está a receber Abecma;
- campos para registar os dados de contacto do médico prescriptor e o número do lote.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
De modo a caracterizar melhor a eficácia e segurança a longo prazo de Abecma em doentes adultos com mieloma múltiplo recidivante e refratário que receberam, pelo menos, duas terapêuticas anteriores, incluindo um agente imunomodulador, um inibidor de proteossomas e um anticorpo anti-CD38, e que apresentaram progressão da doença com a última terapêutica, o titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo prospetivo baseado em dados de um registo, de acordo com um protocolo acordado	Submissão de relatórios interinos de acordo com o PGR. Relatório final: 1.º T 2043

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RECIPIENTE EXTERIOR (CASSETE)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Abecma 260 – 500 x 10⁶ células, dispersão para perfusão
idecabtagene vicleucel (células T CAR+ viáveis)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Células T autólogas humanas geneticamente modificadas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral que codifica um recetor antigénico quimérico (CAR) que reconhece o BCMA.
Contém 260 – 500 x 10⁶ células T CAR+ viáveis.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: CryoStor CS10 (contém dimetilsulfóxido), cloreto de sódio, gluconato de sódio, acetato de sódio tri-hidratado, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, água para preparações injetáveis. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão
10-30 ml por saco
30-70 ml por saco
55-100 ml por saco

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Não irradiar.
Via intravenosa.
Misturar suavemente o conteúdo do saco enquanto descongela.
NÃO utilizar um filtro de depleção leucocitária.
Identificar corretamente o destinatário pretendido e o medicamento.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar congelado na fase de vapor de azoto líquido (≤ -130 °C).
Não descongelar o produto até utilizar.
Não voltar a congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células de sangue humano.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos têm de ser eliminados de acordo com as orientações locais sobre manuseamento de resíduos de material derivado de humanos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO)

EU/1/21/1539/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DE DÁDIVA E DO PRODUTO**SEC:**

Primeiro nome:
Apelido:
DN do doente:
Aph ID/DIN:
JOIN:
Lot:
ID do saco:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SACO DE PERFUSÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Abecma 260 - 500 x 10⁶ células, dispersão para perfusão
idecabtagene vicleucel (células T CAR+ viáveis)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Células T autólogas humanas geneticamente modificadas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral que codifica um recetor antigénico quimérico (CAR) que reconhece o BCMA.
Contém 260 - 500 x 10⁶ células T CAR+ viáveis

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém: CryoStor CS10 (contém dimetilsulfóxido), cloreto de sódio, gluconato de sódio, acetato de sódio tri-hidratado, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, água para preparações injetáveis. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão
10-30 ml por saco
30-70 ml por saco
55-100 ml por saco

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Não irradiar.
Via intravenosa.
Misturar suavemente o conteúdo do saco enquanto descongela.
NÃO utilizar um filtro de depleção leucocitária.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar congelado na fase de vapor de azoto líquido (≤ -130 °C).
Não descongelar o produto até utilizar.
Não voltar a congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células de sangue humano.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos têm de ser eliminados de acordo com as orientações locais sobre manuseamento de resíduos de material derivado de humanos.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO)

EU/1/21/1539/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DE DÁDIVA E DO PRODUTO**SEC:**

Primeiro nome:
Apelido:
DN do doente:
Aph ID/DIN:
JOIN:
Lot:
ID do saco:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável

INDICAÇÕES A INCLUIR NO CERTIFICADO DE LIBERTAÇÃO PARA PERFUSÃO (RfIC) INCLUÍDO EM CADA REMESSA PARA UM DOENTE

1. NOME DO MEDICAMENTO

Abecma 260 - 500 x 10⁶ células, dispersão para perfusão
idecabtagene vicleucel (células T CAR+ viáveis)

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Células T autólogas humanas geneticamente modificadas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral que codifica um recetor antigénico quimérico (CAR) que reconhece o BCMA.

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE DO MEDICAMENTO

ID do saco para administração	Volume de enchimento efetivo (ml)*	Número de células T CAR+ viáveis por saco
ID do saco:		
ID do saco: <input type="checkbox"/> N/A		
ID do saco: <input type="checkbox"/> N/A		
ID do saco: <input type="checkbox"/> N/A		
ID do saco: <input type="checkbox"/> N/A		
ID do saco: <input type="checkbox"/> N/A		
ID do saco: <input type="checkbox"/> N/A		
ID do saco: <input type="checkbox"/> N/A		
Número total de sacos para administração	Volume total da dose	Dose (número total de células T CAR+ viáveis)

*O volume efetivo é o volume de medicamento cheio em cada saco e poderá não ser o mesmo que o volume alvo listado no rótulo do saco do medicamento.

4. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

5. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

GUARDE ESTE DOCUMENTO E TENHA-O À MÃO NA ALTURA DA PREPARAÇÃO PARA A ADMINISTRAÇÃO DE ABECMA.

Apenas para utilização autóloga.

6. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não aplicável.

7. PRAZO DE VALIDADE E OUTRAS INFORMAÇÕES ESPECÍFICAS DO LOTE

Informação sobre o medicamento e a dose

Fabricado por:	
Data de fabrico:	
Prazo de validade:	
Percentagem de viabilidade das células	

8. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Este medicamento contém células de sangue humano.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos têm de ser eliminados de acordo com as orientações locais sobre manuseamento de resíduos de material derivado de humanos.

9. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DE DÁDIVA E DO PRODUTO

Informação do doente

Nome:		Apelido:	
Data de nascimento:		Número do lote:	
JOIN:		País:	
APH ID/DIN:			
SEC:			

10. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

11. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO)

EU/1/21/1539/001

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Abecma 260 - 500 x 10⁶ células, dispersão para perfusão idecabtagene vicleucel (células T CAR+ viáveis)

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro
- O seu médico irá dar-lhe um Cartão de Alerta do Doente. Leia-o cuidadosamente e siga as instruções contidas no mesmo.
- Mostre sempre o Cartão de Alerta do Doente ao seu médico ou enfermeiro em quaisquer consultas ou quando for ao hospital.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Abecma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Abecma
3. Como é administrado Abecma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Abecma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Abecma e para que é utilizado

O que é Abecma

Abecma é um tipo de medicamento denominado “terapêutica de células geneticamente modificadas”. A substância ativa no medicamento é o idecabtagene vicleucel, que é produzido a partir dos seus próprios glóbulos brancos, de um tipo chamado células T.

Para que é utilizado Abecma

Abecma é utilizado para tratar adultos com mieloma múltiplo, que é um cancro da medula óssea. É administrado quando os tratamentos anteriores para o seu cancro não funcionaram ou o cancro regressou.

Como funciona Abecma

Os glóbulos brancos são colhidos a partir do seu sangue e são geneticamente modificados de modo a terem como alvo as células do mieloma no seu corpo.

Quando Abecma é perfundido (administrado gota-a-gota) no seu sangue, os glóbulos brancos modificados matam as células do mieloma.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Abecma

Não pode receber Abecma

- se tem alergia a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se pensa que pode ser alérgico(a), consulte o seu médico.
- se tem alergia a qualquer componente dos medicamentos que serão administrados para quimioterapia de depleção linfocitária, a qual é utilizada para preparar o seu organismo para o tratamento com Abecma.

Advertências e precauções

Antes de lhe ser administrado Abecma deve informar o seu médico se:

- tem problemas nos pulmões ou no coração.
- tem pressão arterial baixa.
- tiver feito um transplante de células estaminais nos últimos 4 meses.
- tem sinais ou sintomas da doença do enxerto contra o hospedeiro. Isto acontece quando as células transplantadas atacam o seu corpo, causando sintomas como erupção na pele, náuseas, vômitos, diarreia e fezes com sangue.
- tem uma infeção. A infeção será tratada antes de Abecma lhe ser administrado.
- notar que os sintomas do seu cancro estão a piorar. No mieloma, estes poderão incluir febre, sensação de fraqueza, dor nos ossos, perda de peso inexplicada.
- tiver tido infeção pelo citomegalovírus (CMV), hepatite B ou C ou infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).
- levou uma vacina nas 6 semanas anteriores ou está a planear levar uma vacina nos próximos meses.

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado Abecma se alguma das situações referidas acima se aplica a si (ou se tiver dúvidas).

Análises e exames

Antes de lhe ser administrado Abecma o seu médico irá:

- Examinar os seus pulmões, coração e pressão arterial.
- Procurar sinais de infeção; qualquer infeção será tratada antes de receber Abecma.
- Verificar se o seu cancro está a piorar.
- Verificar a presença de infeção pelo CMV, hepatite B, hepatite C ou infeção pelo VIH.

Depois de lhe ser administrado Abecma

- Existem efeitos indesejáveis graves que terá de comunicar imediatamente ao seu médico ou enfermeiro e que podem necessitar que obtenha assistência médica imediata. Consulte "Efeitos indesejáveis graves" na secção 4.
- O seu médico irá verificar regularmente as suas contagens sanguíneas, uma vez que o número de células sanguíneas pode diminuir.
- Mantenha-se próximo do centro de tratamento onde recebeu Abecma durante, pelo menos, 4 semanas. Ver secções 3 e 4.
- Não doe sangue, órgãos, tecidos ou células para transplante.

Crianças e adolescentes

Abecma não deve ser administrado a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Abecma

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Medicamentos que afetam o sistema imunitário

Antes de lhe ser administrado Abecma, informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar quaisquer medicamentos que enfraquecem o seu sistema imunitário, tais como corticosteroides. Isto deve-se ao facto de estes medicamentos poderem interferir com o efeito de Abecma.

Consulte a secção 3 para informações sobre os medicamentos que lhe serão administrados antes de receber Abecma.

Vacinação

Não pode receber determinadas vacinas designadas por “vacinas vivas”:

- nas 6 semanas antes de receber um ciclo curto de quimioterapia (chamada quimioterapia de depleção linfocitária) para preparar o seu corpo para Abecma.
- durante o tratamento com Abecma.
- após o tratamento, enquanto o sistema imunitário está a recuperar.

Fale com o seu médico se precisar de receber alguma vacina.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de utilizar este medicamento. Isto deve-se ao facto de os efeitos de Abecma em mulheres grávidas ou a amamentar não serem conhecidos e poderem prejudicar o feto ou a criança amamentada.

- Se está grávida ou pensa que pode estar grávida após tratamento com Abecma, fale com o seu médico imediatamente.
- Ser-lhe-á feito um teste de gravidez antes de o tratamento começar. Abecma apenas deve ser administrado se os resultados mostrarem que não está grávida.

Discuta a gravidez com o seu médico se tiver recebido Abecma.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não conduza, utilize máquinas ou participe em atividades em que precisa estar alerta durante, pelo menos, 8 semanas após o tratamento ou até o seu médico lhe dizer que recuperou por completo. Abecma pode causar sonolência, confusão ou ataques convulsivos (convulsões).

Abecma contém sódio, potássio e dimetilsulfóxido (DMSO)

Este medicamento contém até 752 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada dose. Isto é equivalente a 37,6% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Este medicamento contém até 274 mg de potássio por dose. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com função renal diminuída ou em doentes com ingestão controlada de potássio.

Se não foi exposto anteriormente ao DMSO, deverá ser cuidadosamente observado durante os primeiros minutos do período de perfusão.

3. Como é administrado Abecma

Fornecer sangue para produzir Abecma a partir dos seus glóbulos brancos

- O seu médico irá colher algum sangue seu utilizando um tubo (cateter) na sua veia. Alguns dos glóbulos brancos serão separados do sangue e o restante sangue é reintroduzido no seu corpo. Este processo chama-se “leucaferese” e pode demorar 3 a 6 horas. Este processo poderá ter de ser repetido.
- Os glóbulos brancos são depois congelados e enviados para produzir Abecma.

Outros medicamentos que serão administrados antes de receber Abecma

- Alguns dias antes de receber Abecma, ser-lhe-á administrado um ciclo curto de quimioterapia. Isto é feito para eliminar os glóbulos brancos existentes no seu sangue.
- Pouco antes de receber Abecma, ser-lhe-á dado paracetamol e um medicamento anti-histamínico. Isto serve para reduzir o risco de reações à perfusão e febre.

Como é administrado Abecma

- O seu médico irá confirmar se Abecma foi preparado a partir do seu sangue verificando se as informações de identificação do doente presentes nos rótulos do medicamento correspondem às suas informações.
- Abecma é administrado como uma perfusão por gotejamento através de um tubo introduzido na sua veia.

Após a administração de Abecma

- Mantenha-se próximo do centro de tratamento onde recebeu Abecma durante, pelo menos, 4 semanas.
- Poderá ser monitorizado diariamente no centro de tratamento durante, pelo menos, 10 dias para verificar se o seu tratamento está a funcionar e para que seja ajudado se tiver quaisquer efeitos indesejáveis. Ver secções 2 e 4.
- Não doe sangue, órgãos, tecidos ou células para transplante.

Se falhar uma consulta

Contacte o seu médico ou o centro de tratamento assim que possível para marcar outra consulta.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Informe imediatamente o seu médico se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis após a administração de Abecma. Isto geralmente acontece nas primeiras 8 semanas após a perfusão, mas também poderá desenvolver-se mais tarde:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas

- febre, arrepios, dificuldade em respirar, tonturas ou atordoamento, náuseas, dor de cabeça, batimento cardíaco acelerado, pressão arterial baixa ou fadiga – estes podem ser sintomas da síndrome de libertação de citocinas ou SLC, uma afeção grave e potencialmente fatal.
- quaisquer sinais de uma infeção, que podem incluir febre, arrepios ou tremores, tosse, falta de ar, respiração rápida e pulso rápido.
- sensação de muito cansaço ou fraqueza ou falta de ar, que podem ser sinais de níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia).
- hemorragia ou fazer nódoas negras mais facilmente sem causa aparente, incluindo hemorragias no nariz/boca ou no intestino, que podem ser um sinal de níveis baixos de plaquetas no sangue.

Frequentes: podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- tremores, fraqueza com perda de movimento num lado do corpo, tremor, movimentos lentos ou rigidez - que podem ser sintomas de parkinsonismo.

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- confusão, problemas de memória, dificuldade em falar ou fala arrastada, dificuldade de compreensão do discurso, perda de equilíbrio ou de coordenação, desorientação, estar menos alerta (diminuição de consciência) ou sonolência excessiva, perda de consciência, delírio, ataques convulsivos (convulsões) - que podem ser sintomas de uma afeção chamada síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS).

Informe o seu médico imediatamente se tiver algum dos efeitos indesejáveis referidos acima, porque pode necessitar de tratamento médico urgente.

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- falta de energia
- pressão arterial alta
- diminuição do apetite
- prisão de ventre
- tornozelos, braços, pernas e rosto inchados
- dor nas articulações
- dificuldade em dormir
- número baixo de glóbulos brancos (neutrófilos, leucócitos e linfócitos), o que pode aumentar o seu risco de infeção
- infeções, incluindo pneumonia ou infeções do trato respiratório, boca, pele, trato urinário ou sangue, que podem ser bacterianas, virais ou fúngicas
- resultados de testes laboratoriais que mostram níveis baixos de anticorpos, denominados imunoglobulinas (hipogamaglobulinemia), que são importantes no combate de infeções
- resultados de testes laboratoriais que mostram níveis reduzidos de cálcio, sódio, magnésio, potássio, fosfato ou albumina, o que pode causar fadiga, fraqueza muscular ou câibras ou batimento cardíaco irregular
- resultados de testes laboratoriais que mostram um aumento dos níveis de enzimas do fígado (teste de função hepática anormal) ou um nível mais elevado de uma proteína (proteína C reativa) no sangue que pode indicar inflamação.

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- inflamação grave devido à ativação do seu sistema imunitário, que pode provocar danos graves no organismo
- dor muscular
- movimentos corporais anormais ou falta de coordenação
- batimento cardíaco desigual ou irregular
- líquido nos pulmões
- baixo nível de oxigénio no sangue, que pode causar falta de ar, confusão ou sonolência.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Abecma

A informação que se segue destina-se apenas aos médicos.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da cassete e no rótulo do saco de perfusão após “EXP”.

Conservar e transportar congelado na fase de vapor de azoto líquido (≤ -130 °C). Não descongelar o produto até estar pronto para ser utilizado. Não voltar a congelar.

Não utilize este medicamento se o saco de perfusão estiver danificado ou a verter.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Abecma

- A substância ativa é idecabtagene vicleucel. Cada saco de perfusão de Abecma contém uma dispersão celular de idecabtagene vicleucel numa concentração dependente do lote de células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um recetor antigénico quimérico (células T CAR-positivas viáveis) anti-BCMA. Um ou mais sacos de perfusão contêm um total de 260 – 500 x 10⁶ células T CAR-positivas viáveis.
- Os outros componentes (excipientes) são Cryostor CS10, cloreto de sódio, gluconato de sódio, acetato de sódio tri-hidratado, cloreto de potássio, cloreto de magnésio, água para preparações injetáveis. Ver secção 2, “Abecma contém sódio, potássio e DMSO”.

Este medicamento contém células de sangue humano geneticamente modificadas.

Qual o aspeto de Abecma e conteúdo da embalagem

Abecma é uma dispersão celular incolor para perfusão, fornecida em um ou mais sacos de perfusão acondicionados individualmente numa cassette de metal. Cada saco contém 10 ml para 100 ml de dispersão celular.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

É importante que leia todo o conteúdo deste procedimento antes de administrar Abecma.

Precauções a tomar antes de manusear ou administrar o medicamento

- Abecma tem de ser transportado dentro das instalações em contentores fechados, à prova de rutura e de fugas.
- Este medicamento contém células de sangue humano. Consequentemente, os profissionais de saúde que manuseiam Abecma têm de tomar medidas de precaução adequadas (usar luvas e óculos) para evitar a potencial transmissão de doenças infecciosas.

Preparação antes da administração

- Antes da perfusão de Abecma, tem de ser confirmado que a identidade do doente corresponde aos identificadores do doente na(s) cassette(s), no(s) saco(s) de perfusão de Abecma e o certificado de libertação para perfusão (*release for infusion certificate*, RfIC).
- O saco de perfusão de Abecma não pode ser removido da cassette se a informação no rótulo específico do doente não corresponder ao doente em questão. A empresa tem de ser contactada imediatamente se existirem discrepâncias entre os rótulos e os identificadores do doente.
- Se tiver sido recebido mais do que um saco de perfusão para o tratamento, descongele um saco de perfusão de cada vez. O tempo de descongelamento de Abecma e a perfusão devem ser coordenados. A hora de início da perfusão deve ser confirmada antecipadamente e ajustada para a descongelamento, de modo a que Abecma esteja disponível para perfusão quando o doente estiver pronto.

Descongelamento

- Remova o saco de perfusão de Abecma da cassette e inspecione o saco de perfusão em relação a quaisquer violações de integridade do recipiente, tais como fissuras ou fendas, antes de descongelar. Se o saco de perfusão parecer danificado ou estiver a verter, não deve ser administrado e deve ser eliminado de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material derivado de humanos.
- Coloque o saco de perfusão dentro de um segundo saco esterilizado.
- Descongele Abecma a aproximadamente 37 °C utilizando um dispositivo de descongelamento aprovado ou banho de água até não ser visível gelo no saco de perfusão. Misture suavemente o conteúdo do saco para dispersar aglomerados de material celular. Se permanecerem visíveis aglomerados celulares, continue a misturar suavemente o conteúdo do saco. Os pequenos aglomerados de material celular devem dispersar-se com uma mistura manual suave. Não lave, centrifugue e/ou ressuspenda Abecma em meios novos antes da perfusão.

Administração

- NÃO utilize um filtro de depleção leucocitária.
- A perfusão intravenosa de Abecma apenas deve ser administrada por um profissional de saúde experiente em doentes imunossuprimidos e preparado para gerir a anafilaxia.
- Certifique-se que o tocilizumab e o equipamento de emergência estão disponíveis antes da perfusão e durante o período de recuperação. No caso excepcional de tocilizumab não estar disponível devido a uma escassez listada no catálogo de escassez da Agência Europeia de Medicamentos, assegurar que estão disponíveis no centro medidas alternativas adequadas, em vez de tocilizumab, para tratar a SLC.
- O acesso venoso central pode ser utilizado para a perfusão de Abecma e é incentivado em doentes com acesso periférico comprometido.
- Antes da administração tem de ser confirmado que a identidade do doente corresponde à informação única do doente no saco de perfusão de Abecma e documentação que o acompanha. O número total de sacos de perfusão a administrar tem também de ser confirmado com a informação específica do doente que consta no certificado de libertação para perfusão (RfIC).
- Preencha a tubagem do conjunto de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) antes da perfusão.

- Administre Abecma por perfusão no prazo de 1 hora do início da descongelação tão rapidamente quanto tolerado por ação da gravidade.
- Após a administração de todo o conteúdo do saco de perfusão, lave a tubagem com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) à mesma taxa de perfusão para assegurar que todo o produto é administrado.
- Siga o mesmo procedimento para todos os sacos de perfusão subsequentes para o doente identificado.

Medidas a tomar em caso de exposição acidental

- Em caso de exposição acidental, é necessário seguir as diretrizes locais sobre manuseamento de material derivado de humanos. As superfícies de trabalho e materiais que estiveram potencialmente em contacto com Abecma têm de ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

Precauções a tomar para a eliminação do medicamento

- Qualquer medicamento não utilizado e todos os resíduos que tenham estado em contacto com Abecma (resíduos sólidos e líquidos) têm de ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de material derivado de humanos.

ANEXO IV

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para idecabtagene vicleucel, as conclusões científicas do PRAC são as seguintes:

Considerando os dados disponíveis sobre a ICANS provenientes de notificações espontâneas e considerando um mecanismo de ação plausível, o PRAC considera que uma relação causal entre o idecabtagene vicleucel (ide-cel) e a ICANS é, pelo menos, uma possibilidade razoável. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm idecabtagene vicleucel (ide-cel) deve ser alterada em conformidade. Além disso, os doentes devem ser informados sobre as frequências das RAM graves. A secção 4 do folheto informativo foi atualizada em conformidade. Por último, o Anexo II, que descreve os elementos principais do material educativo, foi atualizado em conformidade.

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais e com os fundamentos da sua recomendação.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a idecabtagene vicleucel, o CHMP considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) idecabtagene vicleucel se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.