

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

Aucatzyl 410×10^6 células dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Aucatzyl (obecabtagene autoleucel) é um medicamento à base de células autólogas geneticamente modificadas contendo células T transduzidas *ex vivo* utilizando um vetor lentiviral que expressam um recetor antigénico quimérico (chimeric antigen receptor, CAR) anti-CD19, composto por um fragmento murino anti-CD19 variável de cadeia única ligado ao domínio co-estimulador 4-1BB e ao domínio sinalizador CD3-zeta.

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada saco de perfusão específico do doente de Aucatzyl contém obecabtagene autoleucel numa concentração dependente do lote de células T-CAR viáveis. Aucatzyl contém células T autólogas geneticamente modificadas para expressar células T-CAR anti CD-19 positivas viáveis. O medicamento está acondicionado em 3 ou mais sacos de perfusão contendo uma dispersão celular para perfusão de uma dose total recomendada de 410×10^6 células T-CAR positivas viáveis suspensas numa solução criopreservante. O intervalo de dose é de 308 a 513×10^6 células T-CAR positivas viáveis.

O volume total do tratamento é dividido em 3 ou mais sacos de volume variável contendo $(10 + 100 + 300) \times 10^6$ células T-CAR positivas viáveis, de acordo com a posologia (ver secção 4.2).

A informação quantitativa do medicamento, incluindo o número de sacos de perfusão (ver secção 6) a administrar, é apresentada no Certificado de Libertação para Perfusão (Release for Infusion Certificate, RfIC) e localizada no interior da tampa do recipiente criogénico utilizado para o transporte do medicamento.

Excipientes com efeito conhecido

Este medicamento contém 7,5% de dimetilsulfóxido (DMSO), até 1131 mg de sódio e 39 mg de potássio por dose total (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão para perfusão.

Dispersão incolor a amarelo-pálido, muito opalescente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Aucatzyl é indicado para o tratamento de doentes adultos com idade igual ou superior a 26 anos com leucemia linfoblástica aguda (LLA B) de células B precursoras recidivante ou refratária (r/r).

4.2 Posologia e modo de administração

Aucatzyl só pode ser administrado num centro de tratamento qualificado por um médico com experiência no tratamento de malignidades hematológicas e formação para a administração e gestão de doentes tratados com o medicamento.

No caso da síndrome de libertação de citocinas (SLC) tem de estar disponível pelo menos uma dose de tocilizumab e equipamento de emergência antes da perfusão. O centro de tratamento tem de ter acesso a doses adicionais de tocilizumab dentro de 24 horas (ver secção 4.4). No caso excecional em que o tocilizumab não esteja disponível (p. ex., devido a uma escassez indicada no catálogo de escassez da Agência Europeia de Medicamentos), tem de estar disponível terapêutica anti-interleucina (IL)-6 alternativa adequada (p. ex., siltuximab) para tratar a SLC em vez de tocilizumab antes da perfusão.

Posologia

Aucatzyl destina-se apenas a utilização autóloga e intravenosa (ver secção 4.4).

A dose alvo é de 410×10^6 células T-CAR positivas viáveis CD19 (intervalo: $308-513 \times 10^6$ células T-CAR positivas viáveis) fornecidas em 3 ou mais sacos de perfusão.

O regime de tratamento consiste numa dose dividida a ser administrada no dia 1 e no dia 10 (± 2 dias). O regime de dose será determinado pela carga tumoral avaliada pela percentagem de blastos da medula óssea (MO) a partir de uma amostra obtida nos 7 dias anteriores ao início da depleção linfocitária (Figura 1).

O RfIC e o Planeamento do Calendário de Dose (Anexo IIIA), localizados no interior da tampa do criotransportador, têm de ser seguidos quanto às contagens de células e volumes reais a serem perfundidos e para orientar o regime de dose apropriado.

Avaliação da medula óssea

Tem de estar disponível uma avaliação de medula óssea a partir de uma amostra de biopsia e/ou aspiração obtida no prazo de 7 dias antes do início da quimioterapia de depleção linfocitária. A avaliação de MO será utilizada para determinar o regime de dose de Aucatzyl: Regime de carga tumoral elevada se a percentagem de blastos for $> 20\%$ ou Regime de carga tumoral baixa se a percentagem de blastos for $\leq 20\%$ (ver Figura 1).

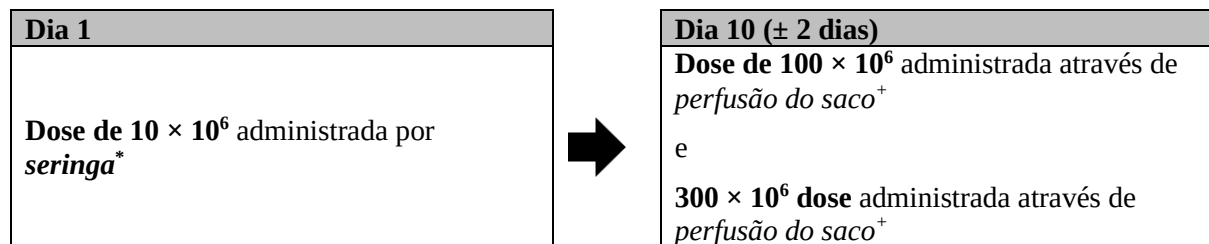
Se os resultados da avaliação da MO forem inconclusivos, a biopsia ou a aspiração tem de ser repetida (mas apenas uma vez). Apenas deve ser realizada uma nova biopsia ou aspiração antes da quimioterapia de depleção linfocitária.

Se os resultados permanecerem inconclusivos, tem de ser administrado o regime de carga tumoral elevada (ou seja, tem de ser administrada a dose de 10×10^6 no dia 1 conforme a Figura 1).

Figura 1: Regime de dose dividida ajustada da carga tumoral de Aucatzyl

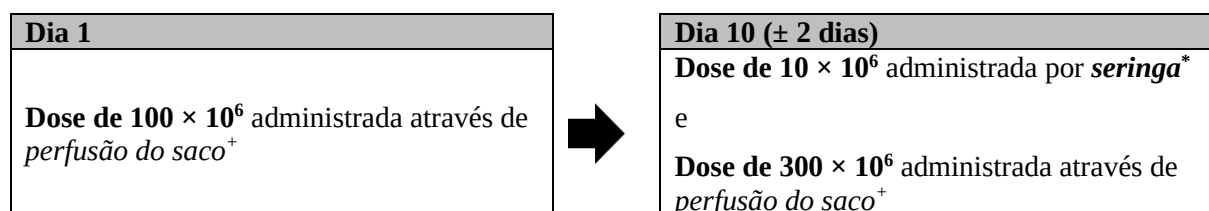
Regime de dose de carga tumoral elevada

(Blastos de medula óssea > 20% ou inconclusivos)



Regime de dose de carga tumoral baixa

(Blastos da medula óssea ≤ 20%)



*O volume exato a ser administrado por seringa é indicado no RfIC. A configuração do saco de 10×10^6 de células T-CAR positivas viáveis CD19 contém mais que o volume necessário e, por conseguinte, é importante retirar apenas o volume especificado.

⁺As doses de 100×10^6 e 300×10^6 serão suspensas em um ou mais sacos de perfusão sem volume em excesso.

Terapêutica de ponte

A terapêutica de ponte pode ser considerada de acordo com a escolha do prescritor antes da perfusão para reduzir a carga tumoral ou estabilizar a doença (ver secção 5.1).

Pré-tratamento (quimioterapia para linfodepleção)

O regime de quimioterapia de depleção linfocitária tem de ser administrado antes da perfusão de Aucatzyl: fludarabina (FLU) 30 mg/m²/dia intravenosa e ciclofosfamida (CY) 500 mg/m²/dia intravenosa nos dias -6 e -5, seguido de fludarabina nos dias -4 e -3 (dose total: FLU 120 mg/m²; CY 1000 mg/m²). Para modificações de dose de ciclofosfamida e fludarabina, consulte os respetivos Resumos das Características do Medicamento de ciclofosfamida e fludarabina.

Pode ser considerado novo tratamento com quimioterapia de depleção linfocitária em doentes que não puderam receber a dose de Aucatzyl no dia 1 conforme planeado, caso haja um atraso na dose de Aucatzyl superior a 10 dias. A quimioterapia de depleção linfocitária não deve ser repetida após a primeira dose de Aucatzyl ser administrada.

Aucatzyl é administrado por perfusão 3 dias (± 1 dia) após a conclusão da quimioterapia de depleção linfocitária (dia 1), permitindo uma eliminação mínima de 48 horas.

O tratamento com Aucatzyl teve de ser adiado em alguns grupos de doentes de risco (ver secção 4.4). Pode ser necessário um atraso na segunda dose dividida para gerir as toxicidades.

Pré-medicação

Para minimizar o risco de uma reação à perfusão, recomenda-se que os doentes sejam pré-medicados com paracetamol (1000 mg por via oral) e difenidramina 12,5 a 25 mg intravenosa ou por via oral (ou medicamentos equivalentes) aproximadamente 30 minutos antes da perfusão de Aucatzyl.

Não se recomenda o uso profilático de corticosteroides sistêmicos.

Razões para atrasar o tratamento

Atrase o tratamento com Aucatzyl se existirem reações adversas graves não resolvidas de quimioterapias anteriores, se o doente apresentar infecção intercorrente grave ou tiver doença enxerto contra hospedeiro ativa. Se o doente necessitar de oxigénio suplementar, a perfusão de Aucatzyl deve apenas ser realizada, se considerado adequado, com base na avaliação do benefício / risco do médico responsável.

Motivos para adiar a segunda dose dividida

Podem ser necessários atrasos de dose ou descontinuação do tratamento após a primeira dose dividida para gerir reações adversas, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1: Atraso ou descontinuação da dose - orientação destinada a reduzir o risco de reações adversas

Reação adversa	Grau ^a	Ações
		Segunda dose dividida Dia 10 (± 2 dias)
Síndrome de libertação de citocinas (SLC) após a primeira dose dividida	Grau 2	Considere adiar a perfusão de Aucatzyl até ao dia 21 para permitir que a SLC diminua para grau 1 ou inferior. Se a SLC persistir para além do dia 21, não administrar a segunda dose.
	Grau ≥ 3	Descontinuar o tratamento.
Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) após a primeira dose dividida (ver secção 4.4)	Grau 1	Considere adiar a perfusão de Aucatzyl até ao dia 21 para permitir que a ICANS desapareça totalmente. Se a ICANS persistir para além do dia 21, não administrar a segunda dose.
	Grau ≥ 2	Descontinuar o tratamento.
Toxicidades pulmonares ou cardíacas após a primeira dose dividida ^{b, c}	Grau ≥ 3	Descontinuar o tratamento.
Infeção intercorrente grave no momento da perfusão de Aucatzyl (pode afetar a primeira e a segunda dose) (ver secção 4.4) ^b	Grau ≥ 3	Considerar adiar a perfusão de Aucatzyl até ao dia 21 até a infeção intercorrente grave ser considerada controlada. Se a infeção intercorrente grave persistir para além do dia 21, não administrar a segunda dose.
Necessidade de oxigénio suplementar (pode afetar a primeira e segunda dose) ^{b, c}	Grau ≥ 3	Considerar adiar o tratamento com Aucatzyl até ao dia 21 apenas se a SLC tiver diminuído para grau 1 ou inferior e a ICANS tiver desaparecido completamente. Se a reação adversa persistir para além do dia 21, não administrar a segunda dose.

Outras reações adversas clinicamente relevantes após a primeira dose dividida ^b .	Grau ≥ 3	Considerar adiar a perfusão de Aucatzyl até ao dia 21 apenas se a SLC tiver diminuído para grau 1 ou inferior e a ICANS tiver desaparecido completamente. Se a reação adversa persistir para além do dia 21, não administrar a segunda dose.
--	---------------	---

^a Com base nos Critérios de Terminologia Comum para Acontecimentos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) v5.0. Grau 1 é ligeiro, grau 2 é moderado, grau 3 é grave e grau 4 é potencialmente fatal. Adaptado das Diretrizes de Tratamento da National Comprehensive Cancer Network v2.2024 “Gestão de toxicidades relacionadas com células T-CAR” e Consenso ASTCT/ASBMT.

^b Sem adiamento de dose da segunda dose para acontecimentos de grau 1 ou grau 2.

^c Se a saturação de O₂ for inferior a 92% devido a condições médicas.

Monitorização

Os doentes devem ser diariamente monitorizados durante 14 dias após a primeira perfusão para sinais e sintomas de potencial SLC, síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS) e outras toxicidades (ver secção 4.4).

A frequência da monitorização após os primeiros 14 dias deve ser realizada a critério do médico e deve ser continuada durante, pelo menos, 4 semanas depois disso.

Os doentes devem ser instruídos no sentido de permanecerem próximos do centro de tratamento qualificado (a 2 horas de distância) durante, pelo menos, 4 semanas após a primeira perfusão.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em doentes com mais de 65 anos de idade.

População pediátrica

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

Modo de administração

Aucatzyl destina-se apenas a utilização autóloga e intravenosa.

As instruções de administração devem ser rigorosamente seguidas para minimizar os erros de dosagem.

- Não pode ser utilizado um filtro de depleção leucocitária. O medicamento não pode ser irradiado.
- O Planeamento do Calendário de Dose de Aucatzyl (preenchido com a percentagem de blastos de MO e os dados do RfIC) é fornecido com o RfIC e ajuda na determinação do regime posológico apropriado a ser administrado no dia 1 e dia 10 (± 2 dias). O RfIC e o Planeamento do Calendário de Dose estão localizados no interior da tampa do criotransportador.
- O momento da descongelação, transferência e tempo de perfusão de Aucatzyl têm de ser coordenados.
- Tem de ser confirmado que a identidade do doente corresponde aos identificadores do doente no saco de perfusão e no RfIC. Não proceda à perfusão se a informação no rótulo específico do doente não corresponder ao doente.
- O número total de sacos de perfusão a administrar também tem de ser confirmado com a informação específica do doente no RfIC, ver secção 6.6.

- O volume a ser administrado para a dose de 10×10^6 é especificado no RfIC. Utilize a seringa com ponta Luer-lock mais pequena necessária, dependendo do volume de dosagem especificado no RfIC.
- Se for necessário mais do que um saco, os sacos subsequentes devem ser descongelados apenas após a administração completa do saco anterior.
- Todo o conteúdo do saco de perfusão de Aucatzyl (100×10^6 e 300×10^6) tem de ser perfundido à temperatura ambiente no prazo de 60 minutos após o descongelamento (taxa de perfusão de 0,1 a 27 ml/minuto) utilizando uma bomba peristáltica ou de gravidade.

Administração da dose de 10×10^6 células T-CAR positivas viáveis CD19 (perfusão com base em seringas)

A dose de 10×10^6 células deve ser administrada por seringa, uma vez que esta é a única forma de administrar o volume especificado no RfIC. A retirada da dose de 10×10^6 células para a seringa deve ser efetuada da seguinte forma:

- Prepare e administre Aucatzyl utilizando técnicas assépticas e utilizando luvas, vestuário de proteção e proteção ocular para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.
- Misture suavemente o conteúdo do saco para dispersar aglomerados de material celular.
- **O volume a ser administrado para a dose de 10×10^6 é especificado no RfIC.**
- Utilize a seringa com ponta Luer-lock mais pequena necessária (1, 3, 5 ou 10 ml) com um espigão de saco Luer-lock (ou equivalente) para extrair o volume especificado no RfIC.
 - o **NÃO** utilize um filtro de depleção linfocitária.
 - o **NÃO** utilize a seringa para misturar as células.
- Prepare a tubagem com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) antes da perfusão.
- Assim que Aucatzyl tenha sido introduzido na seringa, verifique o volume e administre como uma perfusão intravenosa (como injeção lenta de aproximadamente 0,5 ml/minuto) através de uma linha venosa central (ou grande linha de acesso venoso periférico apropriada para medicamentos sanguíneos).
- Conclua a perfusão à temperatura ambiente no prazo de 60 minutos após o descongelamento e lave a linha da tubagem com 60 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
- Elimine qualquer porção não utilizada de Aucatzyl de acordo com as diretrizes locais.

Administração da dose de 100×10^6 e/ou 300×10^6 de células T-CAR positivas viáveis CD19

- Consulte o RfIC para obter os seguintes detalhes:
 - o O volume e número de células T-CAR positivas viáveis CD19 total contidas em cada saco de perfusão.
 - o Dependendo da configuração do saco de perfusão e do fardado carga da doença do doente, a dose pode ser suspensa em um ou mais sacos de perfusão a serem administrados no dia 1 ou dia 10. Consulte o RfIC e o Planeamento do Calendário de Dose quanto à dose a ser administrada no dia de administração específico e o número de sacos necessário para administrar a dose de células T-CAR positivas viáveis CD19 especificada. Se for necessário mais do que um saco, descongele o saco subsequente apenas depois de o saco anterior ter sido totalmente administrado.
- Prepare a tubagem com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) antes da perfusão.
- Administrar Aucatzyl através de uma perfusão intravenosa assistida por bomba peristáltica ou de gravidade através de uma linha venosa central (ou linha de acesso venoso periférico grande apropriada para medicamentos sanguíneos).
 - o **NÃO** utilize um filtro de depleção linfocitária.
 - o Têm de ser aplicadas técnicas assépticas ao realizar uma punção venosa (se aplicável), ao furar os orifícios e durante o processo de administração de células.
- Misture suavemente o conteúdo do saco durante a perfusão de Aucatzyl para dispersar os aglomerados de células.

- Perfundir todo o conteúdo do saco de perfusão de Aucatzyl à temperatura ambiente no prazo de 60 minutos após o descongelamento, utilizando uma bomba peristáltica ou de gravidade.
 - o Após a perfusão de todo o conteúdo do saco de perfusão, lave o saco com 30 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), depois lave a linha da tubagem com 60 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
 - o Repita os passos 1-3 para quaisquer sacos de perfusão adicionais necessários no dia de dosagem indicado. **NÃO** inicie o descongelamento do saco seguinte até que a perfusão do saco anterior esteja concluída.

Para instruções sobre planeamento, preparação, administração, medidas a tomar em caso de exposição accidental e eliminação de Aucatzyl, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

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

Devem ser consideradas as contraindicações da quimioterapia de depleção linfocitária.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Devem ser aplicados os requisitos de rastreabilidade dos medicamentos de terapia avançada de base celular. Para garantir a rastreabilidade, o nome do medicamento, o número do lote e o nome do doente tratado devem ser conservados por um período de 30 anos após o prazo de validade do medicamento.

Utilização autóloga

Aucatzyl destina-se exclusivamente a utilização autóloga e não pode, em circunstância alguma, ser administrado a outros doentes. Aucatzyl não pode ser administrado se a informação nos rótulos do medicamento o certificado de libertação para perfusão (RfIC) corresponder(em) à identidade do doente.

Geral

A disponibilidade de Aucatzyl deve ser confirmada antes do início do regime de quimioterapia de depleção linfocitária.

Os doentes devem ser clinicamente reavaliados antes da administração de quimioterapia de depleção linfocitária e de Aucatzyl para garantir que não existem razões para adiar a terapêutica.

Devem ser consideradas as advertências e precauções da quimioterapia de depleção linfocitária.

Razões para adiar ou descontinuar o tratamento

Aucatzyl não deve ser administrado a doentes com infeções sistémicas ativas clinicamente significativas, na presença de preocupações de segurança significativas após quimioterapia de depleção linfocitária ou doentes que necessitem de oxigénio suplementar para tratamento da sua condição médica (ver secção 4.2).

Síndrome de libertação de citocinas (SLC)

Foi notificada SLC após o tratamento com Aucatzyl (ver secção 4.8). A SLC é mais provável em doentes com uma elevada carga tumoral. A SLC pode aparecer até 23 dias após a perfusão. Foram notificadas reações adversas graves após a perfusão de Aucatzyl. Em geral, a SLC após o tratamento com CAR T pode ser fatal.

Os doentes devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediata caso ocorram sinais ou sintomas de SLC em qualquer altura.

Ao primeiro sinal de SLC, o doente deve ser atempadamente avaliado quanto a hospitalização e gestão conforme orientação na Tabela 2 e quanto a administração de cuidados de apoio. A utilização de fatores de crescimento mieloide, tal como o fator estimulante de colónias de granulócitos (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) ou o fator estimulante de colónias de macrófagos de granulócitos (granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) deve ser evitada durante a SLC, dado o potencial para agravar os sintomas de SLC.

Os doentes devem ser monitorizados diariamente durante 14 dias após a primeira perfusão quanto a sinais e sintomas de potencial SLC. As manifestações mais frequentes de SLC incluíram febre, hipotensão e hipoxia. A frequência da monitorização após os primeiros 14 dias deve ser realizada a critério do médico e deve ser continuada durante pelo menos 4 semanas após a perfusão. (ver secção 4.2).

A SLC deve ser gerida com base na apresentação clínica do doente e de acordo com a classificação de SLC e orientação de gestão fornecida na Tabela 2. Ao primeiro sinal de SLC, deve ser instituído o tratamento com tocilizumab ou tocilizumab e corticosteroides.

Assegure que está disponível um acesso imediato de 24 horas a tocilizumab para cada doente antes da perfusão de Aucatzyl. No caso excecional em que o tocilizumab não esteja disponível, tem de estar disponível terapêutica anti-IL-6 alternativa adequada (p. ex., siltuximab) para tratar a SLC antes da perfusão.

A avaliação da linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH)/síndrome de ativação macrofágica (SAM) deve ser considerada em doentes com SLC grave ou não-responsiva.

A resolução de qualquer SLC de grau > 2 em curso para grau 1 ou inferior deve ser garantida antes de iniciar a segunda perfusão/dose dividida.

Tabela 2: Classificação de SLC e orientação de gestão

Grau de SLC^a	Terapêutica anti-IL-6^b	Corticosteroides^c
Grau 1 Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).	Para SLC prolongada (> 3 dias) em doentes ou aqueles com sintomas significativos, comorbidades e/ou idosos, administrar 1 dose de 8 mg/kg de tocilizumab por via intravenosa durante 1 hora (não exceder os 800 mg).	N/A
Grau 2 Febre com hipotensão que não necessita de vasopressores, e/ou Hipoxia que requer cânula nasal de baixo fluxo ou sopro.	Tocilizumab 8 mg/kg por via intravenosa durante 1 hora (não exceder os 800 mg/dose). Repetir tocilizumab se não houver melhoria; não mais do que 3 doses em 24 horas com um total máximo de 4 doses. Se não houver resposta ao tratamento com tocilizumab $\pm$ corticosteroides, pode ser adicionado siltuximab.	Para hipotensão refratária persistente após 1-2 doses de terapêutica anti-IL-6: considerar 10 mg de dexametasona por via intravenosa a cada 12-24 horas.

Grau de SLC^a	Terapêutica anti-IL-6^b	Corticosteroides^c
Grau 3 Febre com hipotensão que necessite de um vasopressor com ou sem vasopressina, e/ou Hipoxia que necessite de oxigénio através de cânula nasal de fluxo elevado, máscara facial, máscara sem sistema de oxigénio com recirculação ou máscara Venturi.	Tocilizumab por grau 2 ^c , se a dose máxima não for alcançada no período de 24 horas.	Dexametasona 10 mg por via intravenosa a cada 6-12 horas. Se for refratário, tratar como grau 4.
Grau 4 Febre com hipotensão que necessite de múltiplos vasopressores (excluindo vasopressina), e/ou Hipoxia que necessite de pressão positiva (p. ex., CPAP, BiPAP, intubação e ventilação mecânica).	Tocilizumab por Grau 2 ^c , se a dose máxima não for alcançada no período de 24 horas.	Dexametasona 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas. Se for refratário, considerar 3 doses de metilprednisolona 1000 mg por via intravenosa. Se for refratário, considerar a dosagem a cada 12 horas.

BiPAP = pressão positiva das vias respiratórias a dois níveis (bilevel positive airway pressure);
CPAP = pressão positiva contínua das vias respiratórias (continuous positive airway pressure);
SLC = síndrome de libertação de citocinas; CTCAE = Critérios de Terminologia Frequentes para Acontecimentos Adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events); IL = interleucina;
N/A = não aplicável; NCI = Instituto Nacional do Cancro (National Cancer Institute).

^a Com base na ASTCT/ASBMT = Sociedade Americana para Transplante e Terapêutica Celular/Sociedade Americana para Transplante Sanguíneo e de Medula (American Society for Transplantation and Cellular Therapy/American Society for Blood and Marrow Transplantation) Classificação Consensual e NCI CTCAE, Versão 5.0.

^b Consulte a Informação de Prescrição para cada agente.

^c Após cada dose, avaliar a necessidade de dosagem subsequente.

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (ICANS)

Foram observadas reações adversas neurológicas graves, potencialmente fatais ou fatais, também conhecidas como ICANS, em doentes tratados com Aucatzyl (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de ICANS e devem ser aconselhados a procurar assistência médica imediata caso ocorram sinais ou sintomas de neurotoxicidade em qualquer altura. Os sintomas neurológicos transitórios podem ser heterogéneos e incluem encefalopatia, afasia, letargia, dor de cabeça, tremores, ataxia, distúrbio do sono, ansiedade, agitação e sinais de psicose. Reações graves incluem convulsões e diminuição do nível de consciência.

Descartar outras causas de sinais ou sintomas neurológicos. Tenha cuidado ao prescrever um medicamento que possa causar depressão do sistema nervoso central (SNC), além da terapêutica anticonvulsivante que deve ser gerida de acordo com o ICANS na Tabela 3. Realizar um eletroencefalograma (EEG) para atividade convulsiva para neurotoxicidade ≥ grau 2.

Caso se suspeite de SLC concomitante durante o acontecimento de ICANS, devem ser administrados os seguintes tratamentos:

- Corticosteroides de acordo com a intervenção mais agressiva com base nos graus de SLC e ICANS da Tabela 2 e Tabela 3.
- Tocilizumab de acordo com o grau de SLC na Tabela 2.
- Tratamento anticonvulsivante de acordo com ICANS na Tabela 3.

Caso se suspeite de ICANS, deve ser realizada uma avaliação e classificação neurológicas pelo menos duas vezes por dia para incluir a avaliação cognitiva e a fraqueza motora. Deve ser realizada uma consulta de neurologia ao primeiro sinal de neurotoxicidade, bem como uma RM com e sem contraste (ou TC cerebral se a RM não for viável) para neurotoxicidade $\geq$ grau 2.

Se se suspeitar de ICANS, gerir de acordo com as recomendações da Tabela 3.

Recomenda-se a hidratação intravenosa em doentes como precaução de aspiração. Prestar terapêutica de suporte de cuidados intensivos para toxicidades neurológicas graves ou potencialmente fatais.

Deve ser disponibilizado tratamento terapêutico adequado e deve ser garantida a resolução de qualquer ICANS de grau > 1 em curso antes de iniciar a segunda perfusão/dose dividida (ver secção 4.2).

Tabela 3: Classificação de reações adversas e orientação de gestão da ICANS (todos os graus)

Grau ICANS ^a	SLC concomitante	Sem SLC concomitante
Grau 1 Pontuação ICE ^b : 7-9 sem nível de consciência diminuído.	Tocilizumab 8 mg/kg por via intravenosa durante 1 hora (não exceder os 800 mg). ^c	Cuidados de apoio.
Grau 2 Pontuação ICE ^b : 3-6 e/ou sonolência ligeira que acorda pela voz.	Tocilizumab por grau 1 ^c , Tratamento adicional, consulte a coluna “Sem SLC concomitante”. Considere transferir o doente para a UCI se a neurotoxicidade estiver associada a SLC de grau ≥ 2 .	- Cuidados de apoio. 1 dose de 10 mg de dexametasona por via intravenosa e reavaliar. Pode repetir a cada 6-12 horas, se não houver melhoria. - Considere o tratamento anticonvulsivante (p. ex., levetiracetam) para profilaxia de convulsões.
Grau 3 Pontuação ICE ^b : 0-2 e/ou Nível de consciência deprimido, despertando apenas ao estímulo tátil e/ou Qualquer convulsão clínica focal ou generalizada que desapareça rapidamente ou convulsões não convulsivas no EEG que se resolvam com intervenção. e/ou Edema focal ou local na neuroimagem.	Tocilizumab por grau 1. ^c Tratamento adicional, consulte a coluna “Sem SLC concomitante”.	- Recomenda-se cuidados na UCI. - Dexametasona 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas ou metilprednisolona, 1 mg/kg por via intravenosa a cada 12 horas. - Considerar a repetição de neuroimagem (TC ou RM) a cada 2-3 dias se o doente tiver neurotoxicidade persistente de grau ≥ 3. - Considerar o tratamento anticonvulsivante (p. ex., levetiracetam) para profilaxia de convulsões.
Grau 4	Tocilizumab por grau 1 ^c	- Cuidados na UCI, considerar ventilação mecânica para proteção das vias respiratórias. - Esteroides de dose elevada.

Pontuação ICE^b: 0 (o doente não tem reação de alerta e é incapaz de apresentar ICE) e/ou Estupor ou coma e/ou Convulsão prolongada potencialmente fatal (≥ 5 minutos) ou convulsões clínicas ou elétricas repetitivas sem retorno à situação basal entre os dois e/ou Edema cerebral difuso na neuroimagem, postura descerebrada ou descorticada ou papiledema, paralisia do IV nervo craniano ou tríade de Cushing.	Tratamento adicional, consulte a coluna “Sem SLC concomitante”.	• Considerar a repetição de neuroimagem (TC ou RM) a cada 2-3 dias se o doente tiver neurotoxicidade persistente de grau ≥ 3. • Tratar o estado convulsivo epiléptico de acordo com as diretrizes institucionais.
--	--	--

ASTCT = Sociedade Americana para Transplante e Terapêutica Celular (American Society for Transplantation and Cellular Therapy); ASBMT = Sociedade Americana para Transplante de Sangue e Medula (American Society for Blood and Marrow Transplantation); CAT = recetor antigénio quimérico (chimeric antigen receptor); SLC = síndrome de libertação de citocinas; TC = tomografia computadorizada; ICE = encefalopatia associada a células efectoras imunes (immune effector cell-associated encephalopathy); EEG = eletroencefalograma; ICANS = síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunes (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome); PIC = pressão intracraniana; UCI = unidade de cuidados intensivos; IL = interleucina; IV = intravenoso; RM = imagem por ressonância magnética; NCCN = Rede Nacional Abrangente do Cancro (National Comprehensive Cancer Network).

- ^a Adaptado da Classificação Consensual ASTCT/ASBMT ICANS e Diretrizes NCCN v1.2025 sobre a Gestão de Toxicidades Relacionadas com Células T-CAR. O grau de ICANS é determinado pelo acontecimento mais grave (pontuação ICE, nível de consciência, convulsão, achados motores, aumento da PIC/edema cerebral) não atribuível a qualquer outra causa.
- ^b O nível de consciência diminuído não deve ser atribuído a qualquer outra causa (p. ex., nenhum medicamento sedativo).
- ^c Repetir tocilizumab a cada 8 horas, conforme necessário, se não responder a fluidos IV ou ao oxigénio suplementar crescente. Limite a um máximo de 3 doses num período de 24 horas; total máximo de 4 doses. No caso de indisponibilidade de tocilizumab, deve ser administrada terapêutica anti-IL-6 alternativa adequada (p. ex., siltuximab).

Citopenias prolongadas

No estudo FELIX, ocorreram muito frequentemente citopenias prolongadas de grau 3 ou superior após a perfusão de Aucatzyl e incluíram trombocitopenia e neutropenia (ver secção 4.8). Os doentes podem exibir citopenias durante várias semanas após quimioterapia de depleção linfocitária e perfusão de Aucatzyl. A maioria dos doentes que apresentou citopenias de grau 3 no mês 1 após o tratamento com Aucatzyl que passou a grau 2 ou inferior no mês 3.

Os hemogramas dos doentes devem ser monitorizados após a perfusão de Aucatzyl. As citopenias prolongadas devem ser geridas de acordo com as diretrizes institucionais.

Infeções graves

Aucatzyl não deve ser administrado a doentes com infeções sistémicas ativas clinicamente significativas. Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção antes, durante e após a perfusão de Aucatzyl e tratados adequadamente. Deve ser fornecido tratamento profilático e terapêutico adequado para infeções (ver secção 4.2) e deve ser garantida a resolução completa da infeção intercorrente grave antes de iniciar a segunda dose.

As infeções graves, incluindo infeções fatais ou potencialmente fatais ocorreram em doentes após receberem Aucatzyl. Foi observada neutropenia febril de grau 3 ou superior em doentes após a perfusão de Aucatzyl (ver secção 4.8) e 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.

Em doentes imunossuprimidos, foram notificadas infeções oportunistas fatais e potencialmente fatais, incluindo infeções fúngicas disseminadas e reativação viral (p. ex., HHV-6). A possibilidade destas infeções deve ser considerada em doentes com acontecimentos neurológicos e devem ser realizadas avaliações de diagnóstico adequadas.

Reativação viral

A reativação viral, por exemplo, a reativação do VHB, pode ocorrer em doentes tratados com medicamentos direcionados contra células B e pode resultar em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte.

Hipogamaglobulinemia

A hipogamaglobulinemia é causada pela aplasia das células B e foi observada como consequência da depleção das células B normais pela terapêutica T-CAR CD19. Foi notificada hipogamaglobulinemia em doentes tratados com Aucatzyl (ver secção 4.8).

A hipogamaglobulinemia predispõe os doentes a tornarem-se mais suscetíveis a infeções. Os níveis de imunoglobulina devem ser monitorizados após o tratamento com Aucatzyl e geridos de acordo com as diretrizes institucionais, incluindo precauções de infeção, antibióticos ou profilaxia antiviral e substituição de imunoglobulina.

Linfo-histiocitose hemofagocítica e síndrome de ativação macrofágica

Foi notificada síndrome LHH/SAM após o tratamento com Aucatzyl (ver secção 4.8). O tratamento deve ser administrado de acordo com as normas institucionais.

Transplante prévio de células estaminais (DECH)

Não é recomendado que os doentes recebam Aucatzyl no período de 3 meses após serem submetidos a um transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) alogénico devido ao risco de Aucatzyl piorar a DECH.

A leucaferese para o fabrico de Aucatzyl deve ser realizada pelo menos 3 meses após o TCEH alogénico.

Malignidades secundárias, incluindo de origem de células T

Os doentes tratados com Aucatzyl podem desenvolver malignidades secundárias. Foram relatadas malignidades das células T após o tratamento de malignidades hematológicas com uma terapêutica de células T-CAR direcionada para CD19 ou BCMA. Foram relatadas malignidades de células T, incluindo malignidades CAR-positivas, no prazo de semanas e até vários anos após a administração de uma terapêutica de células T-CAR direcionada para CD19 ou BCMA. Ocorreram resultados fatais.

Os doentes devem ser monitorizados ao longo da vida quanto a sinais de malignidades secundárias. Caso ocorra uma malignidade secundária, a empresa deve ser contactada para obter instruções sobre a colheita de amostras de doentes para testes.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

No ensaio FELIX, observou-se SLT, que pode ser grave. Para minimizar o risco de SLT, os doentes com elevada carga tumoral devem receber profilaxia para SLT de acordo com as diretrizes padrão antes da perfusão de Aucatzyl. Os sinais e sintomas de SLT após as perfusões de Aucatzyl devem ser monitorizados e os acontecimentos geridos de acordo com as diretrizes padrão.

Reações de hipersensibilidade

Podem ocorrer reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, devido ao DMSO em Aucatzyl.

Transmissão de um agente infeccioso

Embora Aucatzyl seja testado quanto à esterilidade e ao micoplasma, existe um risco de transmissão de agentes infecciosos. Por conseguinte, os profissionais de saúde que administram Aucatzyl devem monitorizar os doentes para deteção de sinais e sintomas de infeções após o tratamento e tratá-los adequadamente, se necessário.

Interferência com os testes virológicos

Devido à existência de pequenas e limitadas extensões de informação genética entre o vetor lentiviral utilizado para criar Aucatzyl e o VIH, alguns testes de ácidos nucleicos (TAN) para VIH podem dar um resultado falso positivo.

Teste serológico

O rastreio de VHB, VHC, VIH e outros agentes infecciosos deve ser realizado de acordo com as diretrizes clínicas antes da colheita de células para fabrico (ver secção 4.2). O material de leucaferese de doentes com VIH ativo, VHB ativo ou infeção ativa por VHC não será aceite para fabrico.

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

Os doentes tratados com Aucatzyl não podem doar sangue, órgãos, tecidos e células para transplante. Estas informações constam do cartão de do doente, que deve ser entregue ao doente após o tratamento.

Linfoma ativo do SNC

A experiência de utilização deste medicamento é limitada em doentes com linfoma ativo do SNC, definido como metástases cerebrais confirmadas por imagiologia. Doentes assintomáticos com um máximo de doença SNC-2 (definido como glóbulos brancos < 5/ μ l no líquido cefalorraquidiano com presença de linfoblastos) sem alterações neurológicas clinicamente evidentes foram tratados com Aucatzyl, no entanto, os dados nesta população são limitados. Por conseguinte, o risco/benefício de Aucatzyl não foi estabelecido nestas populações.

Doença concomitante

Os doentes com historial de distúrbios do SNC ou função renal, hepática, pulmonar ou cardíaca inadequada foram excluídos dos estudos. É provável que estes doentes sejam mais vulneráveis às consequências das reações adversas descritas abaixo e necessitem de atenção especial.

Tratamento anterior com terapêutica anti-CD19

Aucatzyl não é recomendado se o doente tiver doença CD19-negativa ou um estado CD19 não confirmado.

Seguimento a longo prazo

Espera-se que os doentes sejam inscritos num estudo ou registo de seguimento a longo prazo a fim de compreender melhor a segurança e eficácia a longo prazo de Aucatzyl.

Conteúdo de sódio

Este medicamento contém 1131 mg de sódio por dose-alvo, equivalente a 57% da ingestão diária máxima recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2 g de sódio para um adulto.

Conteúdo de potássio

Este medicamento contém 39 mg de potássio por dose-alvo, equivalente a 1% da ingestão diária mínima recomendada pela OMS de 3,51 g de potássio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

O uso profilático de corticosteroides sistémicos pode interferir com a atividade de Aucatzyl. Por conseguinte, a utilização profilática de corticosteroides sistémicos não é recomendada antes da perfusão (ver secção 4.2).

A administração de tocilizumab ou corticosteroides para o tratamento de SLC e ICANS não afetou a taxa ou extensão da expansão e persistência.

Vacinas vivas

A segurança da imunização com vacinas virais vivas durante ou após o tratamento com Aucatzyl não foi estudada. Como medida de precaução, a vacinação com vacinas vivas não é recomendada durante, pelo menos, 6 semanas antes do início de quimioterapia de linfodepleção, durante o tratamento com Aucatzyl e até a recuperação imunológica após o tratamento.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

O estado de gravidez das mulheres com potencial para engravidar tem de ser verificado antes do início do tratamento com Aucatzyl. Aucatzyl não é recomendado para mulheres com potencial para engravidar que não estejam a utilizar métodos contraceptivos.

Consulte as informações de prescrição para a terapêutica de depleção linfocitária para obter informações sobre a necessidade de contraceção eficaz em doentes que recebam a quimioterapia de depleção linfocitária.

Existem dados de exposição insuficientes para fornecer uma recomendação relativa à duração da contraceção após o tratamento com Aucatzyl.

Gravidez

Existe uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de obecabtagene autoleucel em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em animais com Aucatzyl para avaliar se pode causar danos fetais quando administrado a uma mulher grávida (ver seção 5.3).

Desconhece-se se o obecabtagene autoleucel 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 linfocitopenia das células B. Por conseguinte, Aucatzyl não é recomendado em mulheres grávidas. As mulheres grávidas devem ser alertadas quanto aos potenciais riscos para o feto.

A gravidez após a terapêutica com Aucatzyl tem de ser discutida com o médico responsável.

Deve ser considerada a avaliação dos níveis de imunoglobulina e células B em recém-nascidos de mães tratadas com Aucatzyl.

Amamentação

Desconhece-se se as células de obecabtagene autoleucel são excretadas no leite humano ou transferidas para a criança a ser amamentada. Não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes. As mulheres a amamentar devem ser aconselhadas pelo médico responsável sobre o potencial risco para a criança a ser amamentada.

Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre o efeito de Aucatzyl na fertilidade. Os efeitos na fertilidade masculina e feminina não foram avaliados em estudos com animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

Devido ao potencial para acontecimentos neurológicos, incluindo alteração do estado mental ou convulsões, os doentes devem evitar conduzir ou operar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas até pelo menos 8 semanas após a perfusão ou até à resolução do acontecimento neurológico pelo médico responsável pelo tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas não laboratoriais de qualquer grau mais frequentes incluíram SLC (68,5%), infeções por patogénico não especificado (44,9%), dor musculoesquelética (31,5%), pirexia (29,1%), dor (27,6%), náuseas (26,0%), diarreia (25,2%), dor de cabeça (23,6%), fadiga (22,0%) e hemorragia (21,3%).

As reações adversas não laboratoriais de grau 3 ou superior mais frequentes foram infeções por patogénico não especificado (24,4%), neutropenia febril (23,6%), infeções virais (13,4%) e doenças infecciosas bacterianas (11,0%).

As reações adversas graves mais frequentes de qualquer grau incluíram infeções por patogénico não especificado (20,5%), neutropenia febril (13,4%), ICANS (9,4%), SLC (7,9%), sépsis (7,9%) e pirexia (7,1%).

As alterações laboratoriais mais frequentes de grau 3 ou 4 incluíram neutropenia (98,4%), diminuição dos leucócitos (97,6%), diminuição dos linfócitos (95,3%), trombocitopenia (77,2%) e anemia (65,4%).

A quimioterapia de depleção linfocitária antes da administração de Aucatzyl também contribui para as alterações laboratoriais.

Tabela de reações adversas

A Tabela 4 resume as reações adversas num total de 127 doentes expostos a Aucatzyl no estudo FELIX de Fase Ib e Fase II. Estas reações são apresentadas pelo Dicionário Médico para Atividades Regulamentares, classe de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$) e frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4: Reações adversas ao medicamento identificadas com Aucatzyl

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	Frequência	Reação adversa
Infecções e infestações		
	Muito frequentes	Infecções por patógeno não especificado Doenças infecciosas bacterianas COVID-19 Perturbações infecciosas virais excluindo a COVID-19 Perturbações infecciosas fúngicas Sépsis
Doenças do sangue e do sistema linfático		
	Muito frequentes	Neutropenia ^a Leucopenia ^a Linfopenia ^a Trombocitopenia ^a Anemia ^a Neutropenia febril Coagulopatia
Doenças do sistema imunitário		
	Muito frequentes	Síndrome de libertação de citocinas
	Frequentes	Hipogamaglobulinemia Linfo-histiocitose hemofagocítica Doença enxerto contra hospedeiro
Doenças do metabolismo e da nutrição		
	Muito frequentes	Diminuição do apetite
Perturbações do foro psiquiátrico		
	Frequentes	Delírio ^b
Doenças do sistema nervoso		
	Muito frequentes	Dor de cabeça Síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias Encefalopatia ^c Tonturas
	Frequentes	Tremor
Cardiopatias		
	Muito frequentes	Taquicardia
	Frequentes	Arritmia Insuficiência cardíaca Palpitações
Vasculopatias		

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	Frequência	Reação adversa
	Muito frequentes	Hipotensão Hemorragia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
	Muito frequentes	Tosse
Doenças gastrointestinais		
	Muito frequentes	Náuseas Diarreia Vômitos Dor abdominal Obstipação
	Frequentes	Estomatite
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
	Muito frequentes	Erupção cutânea
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
	Muito frequentes	Dor musculoesquelética
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
	Muito frequentes	Pirexia Dor Fadiga Edema
	Frequentes	Arrepios
Exames complementares de diagnóstico		
	Muito frequentes	Alanina aminotransferase aumentada ^a Diminuição de peso Hiperferritinemia Aspartato aminotransferase aumentada ^a
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações		
	Frequentes	Reação relacionada com a perfusão

^a Frequência com base no parâmetro do laboratório de grau 3 ou superior.

^b O delírio inclui agitação, delírio, desorientação, alucinação, irritabilidade.

^c A encefalopatia inclui afasia, distúrbio cognitivo, estado confusional, nível de consciência diminuído, perturbação da atenção, disartria, disgrafia, encefalopatia, letargia, comprometimento da memória, alterações do estado mental, síndrome de encefalopatia posterior reversível, sonolência.

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas

Foi notificada SLC em 68,5% dos doentes, incluindo SLC de grau 3 em 2,4% dos doentes. O tempo mediano até ao início da SLC de qualquer grau foi de 8 dias após a primeira perfusão (intervalo: 1-23 dias) com uma duração mediana de 5 dias (intervalo: 1-21 dias).

No estudo FELIX, 80% dos doentes que apresentaram SLC tiveram $\geq 5\%$ de blastos na sua MO no momento da depleção linfocitária, com 39% dos doentes apresentando $> 75\%$ de blastos na sua MO. As manifestações mais frequentes de SLC entre os doentes que apresentaram SLC incluíram febre (68,5%), hipotensão (25,2%) e hipoxia (11,8%).

A maioria dos doentes apresentou SLC após a primeira, mas antes da segunda perfusão de Aucatzyl. Dos 87 doentes que apresentaram SLC, 64,3% apresentaram SLC após a primeira perfusão, mas antes da segunda perfusão de Aucatzyl, com um tempo mediano de início de 6 dias (intervalo: 3-9 dias). O tempo mediano até ao início após a segunda perfusão foi de 2 dias (intervalo: 1-2 dias). O tratamento

primário para a SLC foi tocilizumab (75,9%), com os doentes a receberem também corticosteroides (22,9%) e outras terapêuticas anticitocinas (13,8%), ver secção 4.4.

Linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH)/síndrome de ativação de macrófagos (SAM)

LHH/SAM, incluindo reações graves e potencialmente fatais podem ocorrer após o tratamento com Aucatzyl. A LHH/SAM foi notificada em 1,6% dos doentes e incluiu acontecimentos de grau 3 e grau 4 com uma hora de início no dia 22 e dia 41, respetivamente. Um doente apresentou um acontecimento concomitante de ICANS após a perfusão de Aucatzyl (ver secção 4.4).

Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias

Foi relatada ICANS em 29 doentes (22,8%). Ocorreu ICANS de grau ≥ 3 em 9 doentes (7,1%) após o tratamento com Aucatzyl. Um doente (1,1%) apresentou ICANS de grau 4. Os sintomas mais frequentes incluíram estado confusional (9,4%) e tremor (4,7%).

No estudo FELIX, a maioria dos doentes que apresentou ICANS (89,7%) e todos os doentes que apresentaram ICANS de grau ≥ 3 tiveram $> 5\%$ de blastos na sua MO no momento do tratamento de depleção linfocitária. Entre os doentes que apresentaram ICANS de grau ≥ 3 , 5 doentes apresentaram $> 75\%$ de blastos na sua MO.

O tempo mediano até ao início dos acontecimentos ICANS foi de 12 dias (intervalo: 1-31 dias) com uma duração mediana de 8 dias (intervalo: 1-53 dias). O tempo mediano até ao início para acontecimentos ICANS após a primeira perfusão e antes da segunda perfusão foi de 8 dias (intervalo: 1-10 dias) e 6,5 dias (intervalo: 2-22 dias) após a segunda perfusão. O início de ICANS após a segunda perfusão ocorreu na maioria dos doentes (62,1%).

Vinte e quatro doentes receberam tratamento para ICANS. Todos os doentes tratados receberam corticosteroides em doses elevadas e 12 doentes receberam antiepiléticos profilaticamente (ver secção 4.4).

Citopenia prolongada

Entre o conjunto de segurança ($N = 127$), o tempo mediano desde o dia da perfusão de Aucatzyl até à recuperação de neutrófilos para $\geq 0,5 \times 10^9/l$ e $\geq 1 \times 10^9/l$ (com base nas contagens na seleção) foi de 0,8 meses e 1,9 meses, respetivamente.

Foram observadas citopenias de grau ≥ 3 no mês 1 após a perfusão em 68,5% dos doentes e incluíram neutropenia (57,5%) e trombocitopenia (52,0%). Foram observadas citopenias de grau 3 ou superior no mês 3 após a perfusão de Aucatzyl em 21,3% dos doentes e incluíram neutropenia (13,4%) e trombocitopenia (13,4%) (ver secção 4.4).

Infeções

Ocorreram infeções após a perfusão de Aucatzyl (todos os graus) em 70,9% dos doentes. Ocorreram infeções não-COVID-19 de grau 3 ou 4 em 44,9% dos doentes, incluindo infeções por patogénico não especificado (24,4%), bacterianas (11,0%), sépsis (10,2%), virais (5,5%) e fúngicas (4,7%).

Foram reportadas infeções fatais por patogénico não especificado em 0,8% dos doentes. Ocorreu sépsis fatal em 3,9% dos doentes.

Foi observada neutropenia febril de grau 3 ou superior em 23,6% dos doentes após a perfusão de Aucatzyl e pode ser concomitante com SLC (ver secção 4.4).

Hipogamaglobulinemia

Foi notificada hipogamaglobulinemia em 9,4% dos doentes, tratados com Aucatzyl, incluindo 2 casos (1,6%) de hipogamaglobulinemia de grau 3 (ver secção 4.4).

Imunogenicidade

A imunogenicidade humoral de Aucatzyl foi medida utilizando um ensaio para a detecção de anticorpos antimedicação contra Aucatzyl. No estudo FELIX, 8,7% dos doentes testaram positivo para anticorpos CAR anti-CD19 antes da perfusão. Foram detetados anticorpos CAR anti-CD19 induzidos pelo tratamento em 1,6% dos doentes. Não existem evidências de que a presença de anticorpos anti-CD19 CAR pré-existent ou pós-perfusão afete a eficácia, segurança, expansão inicial e persistência de Aucatzyl.

A imunogenicidade celular de Aucatzyl foi medida utilizando um ensaio de imunoabsorção enzimática para detecção de respostas de células T, medido pela produção de interferão gama (IFN- γ), na extensão total de CAR anti-CD19. Apenas 3,1% (3/96) dos doentes testaram positivo na leitura de imunogenicidade celular (IFN- γ) após a perfusão. Não existem evidências de que a imunogenicidade celular afete a cinética da expansão e persistência iniciais de Aucatzyl, ou a segurança ou eficácia de Aucatzyl.

Malignidades secundárias

Houve casos das seguintes reações adversas relatadas após o tratamento com outros medicamentos de células T-CAR, que também podem ocorrer após o tratamento com Aucatzyl: malignidade secundária de origem de células T.

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

Durante os estudos clínicos, foram observadas ocorrências de sobredosagem na administração da primeira dose em 3,9% dos doentes. Todos os 5 doentes tinham uma elevada carga tumoral e deveriam ter recebido uma primeira dose de 10×10^6 , mas receberam uma dose mais elevada entre 68 e 103×10^6 células T-CAR. Foram observados SLC, ICANS e LHH, incluindo acontecimentos graves, em doentes que sofreram sobredosagem. Em caso de suspeita de sobredosagem, quaisquer reações adversas devem ser tratadas de acordo com as orientações fornecidas (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, células antineoplásicas e de terapêutica genética, código ATC: L01XL12.

Mecanismo de ação

Obecabtagene autoleucel é uma imunoterapia autóloga composta pelas células T do próprio doente concebidas para expressar um CAR que reconhece células CD19 alvo através do domínio de ligação murino hibridoma CAT13.1E10 (CAT). O envolvimento de células T-CAR-positivas anti-CD19 (CAT) com células-alvo T CD19-expressas, como células cancerígenas e células B normais, leva à

ativação das células T-CAR positivas anti-CD19 (CAT) e à sinalização a jusante através do domínio CD3-zeta. A proliferação e persistência pelas células T-CAR positivas anti-CD19 (CAT) após a ativação são melhoradas pela presença do domínio co-estimulante 4-1BB. Esta ligação ao CD19 resulta na atividade anti-tumoral e na morte das células que expressam CD19.

Os estudos demonstram que o obecabtagene autoleucel tem uma taxa de off-rate rápida de $3,1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ do seu domínio de ligação CD19.

Efeitos farmacodinâmicos

Os níveis séricos de citocinas como IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ e os fatores estimuladores de colônias de granulócitos-macrófagos foram avaliados antes e até 3 meses após a perfusão de obecabtagene autoleucel. Foi observado um pico de elevação das citocinas plasmáticas no dia 28 da perfusão de obecabtagene autoleucel e os níveis regressaram à situação basal ao mês 3.

Devido ao efeito no alvo do obecabtagene autoleucel, é esperado um período de aplasia das células B.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e a segurança do obecabtagene autoleucel baseia-se nos resultados do estudo FELIX (número CT da UE 2024-512903-38-00), um estudo aberto, multicêntrico, de braço único de Fase Ib/II de obecabtagene autoleucel em doentes adultos com LLA r/r B.

O resultado primário da Coorte IIA foi a taxa de remissão completa global definida como a proporção de doentes que alcançaram a remissão completa (RC) ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta (RCi), conforme avaliada por uma Comissão de Revisão de Resposta Independente (Independent Response Review Committee, IRRC) e os resultados secundários incluíram duração da remissão (duration of remission, DOR) taxa de remissão completa (complete remission rate, CRR) e proporção de doentes que alcançaram resposta negativa à doença residual mínima (minimal residual disease, MRD)

Os doentes no estudo pivô eram adultos (≥ 18 anos) com LLA de r/r CD19+ B, presença de $\geq 5\%$ de blastos na MO na seleção e expressão de CD19 confirmada após terapêutica com blinatumomab. O estado recidivante ou refratário foi definido da seguinte forma: doença refratária primária, primeira recidiva após uma remissão com duração ≤ 12 meses, leucemia linfoblástica aguda (LLA) r/r após 2 ou mais linhas anteriores de terapêutica sistémica, ou LLA r/r pelo menos superior a 3 meses após TCEH alogénico. Os doentes com LLA positiva para o cromossoma Filadélfia eram elegíveis se fossem intolerantes ou falhassem 2 linhas de qualquer inibidor da tirosina cinase (tyrosine kinase inhibitor, TKI) ou uma linha de TKI de segunda geração, ou se a terapêutica TKI fosse contraindicada. Os doentes com terapêutica direcionada para o CD19 anterior que não o blinatumomab foram excluídos. O tratamento consistiu em quimioterapia de depleção linfocitária seguida de obecabtagene autoleucel como perfusão de dose dividida com uma dose-alvo total de 410×10^6 células T-CAR positivas viáveis CD19 (ver secção 4.2).

Na Coorte IIA pivô, 113 doentes foram sujeitos a leucaferese (conjunto leucaferese) e 94 (83,2%) doentes foram tratados com, pelo menos, uma perfusão de obecabtagene autoleucel (conjunto perfusão): 19 doentes descontinuaram a perfusão sem receber a perfusão por motivos relacionados com a morte (12 doentes), reação adversa (sepsis neutropénica relacionada com a doença subjacente [1 doente] e decisão do médico [1 doente]). Cinco dos 113 doentes sujeitos a leucaferese (4,4%) não receberam perfusão de obecabtagene autoleucel devido a problemas relacionados com o fabrico.

A idade mediana dos 94 doentes que receberam perfusão foi de 50 anos; dos quais, 83 doentes tinham idade igual ou superior a 26 anos. A distribuição sexual de doentes do sexo masculino e feminino tratados com obecabtagene autoleucel foi igual com 47 homens e 47 mulheres. Setenta doentes eram caucasianos (74,5%); 29 doentes (30,9%) eram de etnia hispânica ou latina (Tabela 5).

Oitenta e oito doentes (93,6%) receberam terapêutica de ponte (p. ex., quimioterapia, inotuzumab ozogamicina, TKI) entre a leucaferese e a quimioterapia de depleção linfocitária para controlar a carga tumoral. Todos os doentes receberam a perfusão de obecabtagene autoleucel no dia 1 e foram hospitalizados até ao dia 10, no mínimo.

Tabela 5: Características demográficas e relacionadas com a doença na situação basal para o estudo FELIX (Coorte IIA)

	Conjunto da perfusão (N =94)	Conjunto da leucaferese (N = 113)
Idade mediana, intervalo (anos)	50 (20 – 81)	49 (20 – 81)
Faixa etária (anos), n (%)		
≥ 18 anos e ≤ 25 anos	11 (11,7)	13 (11,5)
> 25 anos	83 (88,3)	100 (88,5)
Sexo, n (M/F)	47M/47F	61M/52F
Raça, n (%)		
Caucasiana	70 (74,5)	87 (77,0)
Estado positivo para cromossoma Filadélfia (positivo para BCR-ABL), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Linhas de tratamento anteriores medianas, n (intervalo)	2 (1 – 6)	2 (1 – 6)
≥ 3 linhas anteriores, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Refratário até à última linha terapêutica anterior, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
TCEH anterior, n (%)	36 (38,3)	43 (38,1)
Blinatumomab anterior, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)
Inotuzumab anterior, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
% de blastos na MO na depleção linfocitária, mediana (intervalo)	43,5 (0 – 100)	43,5 (0 – 100)
% de blastos na MO na depleção linfocitária, n (%)		
> 75%	30 (31,9)	30 (26,5)
> 20% a 75%	27 (28,7)	27 (23,9)
5 a 20%	14 (14,9)	14 (12,4)
< 5%	23 (24,5)	23 (20,4)
Em falta	0	19 (16,8)
Doença extramedular na depleção linfocitária, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL = Leucemia murina de Abelson (Abelson murine leukaemia); BCR = região de cluster de pontos de interrupção (breakpoint cluster region); MO = medula óssea; F = fêmea; TCEH = transplante de células estaminais hematopoiéticas; M = macho

A análise de eficácia primária foi avaliada em doentes que receberam pelo menos uma perfusão de obecabtagene autoleucel (conjunto de perfusão) na Coorte IIA pivô do estudo FELIX (Tabela 6). Dos 94 doentes no conjunto de perfusão, a dose mediana recebida foi de 410×10^6 células T-CAR positivas viáveis CD19 (intervalo: $10\text{--}480 \times 10^6$ células T-CAR positivas viáveis CD19). Oitenta e cinco doentes (90,4%) receberam a dose-alvo total de 410×10^6 células T-CAR positivas viáveis CD19. Seis doentes (6,4%) receberam apenas a primeira dose, principalmente devido a reações adversas (3,2%), progressão da doença (1,1%), problemas relacionados com o fabrico (1,1%) e morte (1,1%). O tempo mediano de fabrico desde a receção da leucaferese até à certificação do medicamento foi de 20 dias (intervalo: 17-43 dias) e o tempo mediano desde a leucaferese até à perfusão de obecabtagene autoleucel foi de 35,5 dias (intervalo: 25-92 dias). A mediana de seguimento (duração desde a primeira perfusão até à data de cut-off dos dados de 07-fev-2024) foi de 20,25 meses (intervalo: 13-30 meses).

A taxa negativa de MRD secundária entre a taxa de remissão global (TRG = RC ou RCi) dos participantes foi avaliada por sequenciação de próxima geração, reação em cadeia da polimerase e citometria de fluxo.

Tabela 6: Análise de eficácia (Coorte IIA)

	Conjunto de perfusão (N = 94)	Conjunto de leucaferese (N = 113)
Taxa de remissão global (TRG: RC + RCi)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)
IC de 95% (%)	(66,7; 84,7)	(54,1; 72,6)
Remissão completa (RC) a qualquer momento		
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
IC de 95% (%)	(44,7; 65,6)	(39,2; 58,3)
Taxa negativa de MRD entre RC ou RCi (NGS/PCR/citometria de fluxo)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
IC de 95% (%)	(79,3; 95,1)	(79,3; 95,1)
Duração da remissão (DR)		
N ^b	72	72
Mediana em meses ^c	14,06	14,06
IC de 95% (intervalo em meses)	(8,18; NE)	(8,18; NE)

MO = medula óssea; MRG = melhor resposta global pós-perfusão de AUCATZYL; IC = intervalo de confiança; RC = remissão completa; RCi = remissão completa com recuperação incompleta de contagens; DR = duração da remissão; FACS = ordenação de células ativada por fluorescência (fluorescence-activated cell sorting); MRD = doença residual mínima (minimal residual disease); IRRC = Comissão de Revisão de Resposta Independente (Independent Response Review Committee); NE = não estimável; NGS = sequenciação de geração seguinte (next-generation sequencing); TRG = taxa de remissão global; PCR = reação em cadeia da polimerase (polymerase chain reaction); TCE = transplante de células estaminais.

^a Doentes em remissão por IRRC com MO negativa para MRD por ClonoSEQ NGS/PCR/FACS central.

^b Doentes que alcançaram MRG de RC ou RCi.

^c Com censura por TCE e outra nova terapêutica cancro.

De entre os doentes com idade igual ou superior a 26 anos no conjunto de perfusão (N=83), a TRG foi 78,3% (IC [intervalo de confiança] de 95%:67,9; 86,6) com uma taxa de RC de 57,8% (IC de 95%: 46,5; 68,6). A DR mediana foi 14,1 meses (IC de 95%: 8,1; NE [não estimável]) em doentes com resposta.

Entre os doentes que receberam a dose total recomendada de 410×10^6 células T-CAR positivas viáveis, a taxa de TRG foi de 81,2% com uma taxa de RC de 61,2%. A DR mediana foi de 14,1 meses (IC de 95%: 8,2; NE) em doentes com resposta. Para 9 doentes (9,6%) que não receberam a dose-alvo, incluindo 6 doentes que receberam apenas a primeira dose, a taxa de TRG foi de 33,3% com uma taxa de RC de 0%. A DR mediana foi de 5,2 meses (IC de 95%: NE, NE) na resposta de doentes (RCi).

Para os doentes que receberam ambas as doses (N = 88; 93,6%), os doentes que receberam uma primeira dose mais baixa de 10×10^6 células (> 20% blastos na MO, carga elevada da doença, N = 56) apresentaram uma TRG numericamente inferior (75,0%; IC de 95%: 61,6; 85,6) do que os doentes que receberam uma primeira dose mais elevada de 100×10^6 células ($\leq$ 20% blastos na MO, carga baixa da doença, N = 32) (87,5%; IC de 95%: 71,0; 96,5). A DR mediana foi de 12,5 meses (IC de 95%: 7,1; NE) em doentes com resposta que receberam uma primeira dose mais baixa de 10×10^6 células e 14,2 meses (IC de 95%: 10,7; NE) em doentes com resposta que receberam uma primeira dose mais elevada de 100×10^6 células.

Entre os doentes que apresentaram recidiva antes do início de novas terapêuticas anticancerígenas, 46,4% apresentaram recidiva CD19-negativa, 10,7% apresentaram recidiva CD19-mista, 42,9% apresentaram recidiva CD19-positiva.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados de estudos realizados com Auctatzyl em um ou mais subgrupos da população pediátrica em LLA B. Ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).>

Aprovação condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Cinética celular

A farmacocinética (FC) de obecabtagene autoleucel foi avaliada em 94 doentes com LLA r/r CD19+ B a receber uma dose mediana de 410×10^6 células T-CAR positivas viáveis CD19 (intervalo: $10-480 \times 10^6$ células T-CAR positivas viáveis CD19).

Ocorreu uma rápida expansão após a perfusão da primeira dose na maioria dos doentes e continuou após a segunda dose até ao tempo mediano de expansão máxima para o pico ($T_{\max}$) no dia 14 (intervalo: 2-55 dias).

O declínio das concentrações de CAR T começou logo após o dia 28 e atingiu uma concentração estabilizada a partir do mês 6; com uma persistência máxima observada aos 27,7 meses.

Foi geralmente observado um nível elevado de expansão independentemente do estado de resposta (RC/RCi vs. não RC/RCi Tabela). Um total de 84,6% (22/26) dos doentes que tiveram remissão contínua apresentaram persistência de CAR T contínua na última avaliação laboratorial.

Tabela 7: Resumo dos parâmetros de FC no sangue periférico por MRG (Coorte IIA, conjunto de perfusão)

Parâmetro métrica	Melhor resposta global		Geral (N = 94)
	RC/RCi (N = 72)	Não RC/RCi (N = 22)	
$C_{\max}$ (cópias/ μ g ADN)			
N	72	22	94
Média geométrica (% de Geo-CV)	117381 (206,0)	107465 (832,7)	114982 (287,6)
Intervalo (mín.-máx.)	2120-478000	129-600000	129-600000
$T_{\max}$ (dias)			
N	72	22	94
Mediana	14	17	14
Intervalo (mín. - máx.)	2-55	6-28	2-55
AUC _(0-28d) (cópias/ μ g ADN*dias)			
N	68	14	82
Média geométrica (% de Geo-CV)	1089908 (236,0)	1404899 (186,4)	1138188 (225,6)
Intervalo (mín.-máx.)	17900-6730000	176000-7230000	17900-7230000

AUC_(0-28d) = área sob a curva de concentração-tempo desde o dia 0 até ao dia 28; MRG = melhor resposta global; $C_{\max}$ = concentração máxima; RC = remissão completa; RCi = remissão completa com recuperação incompleta de contagens; ADN = ácido desoxirribonucleico; Geo-CV% = coeficiente de variação geométrico; FC = farmacocinética; $T_{\max}$ = tempo até à concentração máxima.

Os doentes que receberam uma primeira dose dividida de 10×10^6 células ($> 20\%$ de blastos) demonstraram uma expansão mais elevada de células T-CAR ($C_{\text{máx}}$ e AUC_{0-28d}) em comparação com doentes que receberam uma primeira dose dividida de 100×10^6 células ($\leq 20\%$ de blastos). Por sua vez, os doentes com elevada expansão tenderam a ter taxas mais elevadas de SLC e ICANS. Por conseguinte, a elevada carga tumoral é o principal fator de risco para o início da SLC e da ICANS.

No estudo FELIX, a mediana de peso corporal foi de 75,75 kg (intervalo: 42,6-230,6 kg). O perfil farmacocinético foi comparável entre doentes com peso corporal inferior ($< 75,75$ kg) e superior ($\geq 75,75$ kg).

Populações especiais

O sexo ou a idade (menos de 65 anos, entre 65 e 74 anos, e entre 75 e 84 anos) não teve um impacto significativo na FC de Aucatzyl ($C_{\text{máx}}$, AUC_{0-28d} ou persistência).

Os dados na população não branca (Tabela 5) são demasiado limitados para tirar quaisquer conclusões sobre o impacto da raça nos parâmetros de FC.

Não foram realizados estudos de insuficiência hepática e renal com Aucatzyl.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Aucatzyl consiste em células T humanas modificadas; portanto, não existem ensaios *in vitro* representativos, modelos *ex vivo* ou modelos *in vivo* que possam abordar com precisão as características toxicológicas do medicamento humano. Por conseguinte, não foram realizados os estudos toxicológicos tradicionais utilizados para o desenvolvimento de medicamentos.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade ou genotoxicidade com Aucatzyl. Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de Aucatzyl na fertilidade, reprodução e desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Edetato dissódico

Tampão fosfato salino (phosphate buffered saline, PBS): di-hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, fosfato dissódico, cloreto de potássio, água para preparações injetáveis

Solução de albumina humana

Dimetilsulfóxido (DMSO)

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

6 meses a ≤ -150 °C.

Uma vez descongelado: 1 hora à temperatura ambiente.

6.4 Precauções especiais de conservação

Aucatzyl deve ser conservado na fase de vapor de azoto líquido (≤ -150 °C) e deve permanecer congelado até o doente estar pronto para o tratamento, de modo a assegurar que as células viáveis estão disponíveis para administração ao doente. O medicamento descongelado não deve voltar a ser

congelado. O medicamento não deve ser irradiado antes ou durante a utilização, pois isso pode levar à inativação do medicamento.

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

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização, administração ou implantação

Saco(s) de perfusão de etileno acetato de vinilo com um tubo de enchimento selado e 2 orifícios disponíveis, contendo 10–20 ml (sacos de 50 ml) ou 30–70 ml (sacos de 250 ml) de dispersão celular. Um regime de tratamento individual inclui 3 ou mais sacos de perfusão para a dose total de 410×10^6 células T-CAR positivas viáveis CD19. Cada saco de perfusão é embalado individualmente dentro de uma embalagem numa cassete de metal. As cassetes de metal são embaladas num kit de embalagem modular criogénica ModPak Podem caber até 4 cassetes num único ModPak. Podem ser necessários dois ModPak para transportar o número máximo de 7 cassetes.

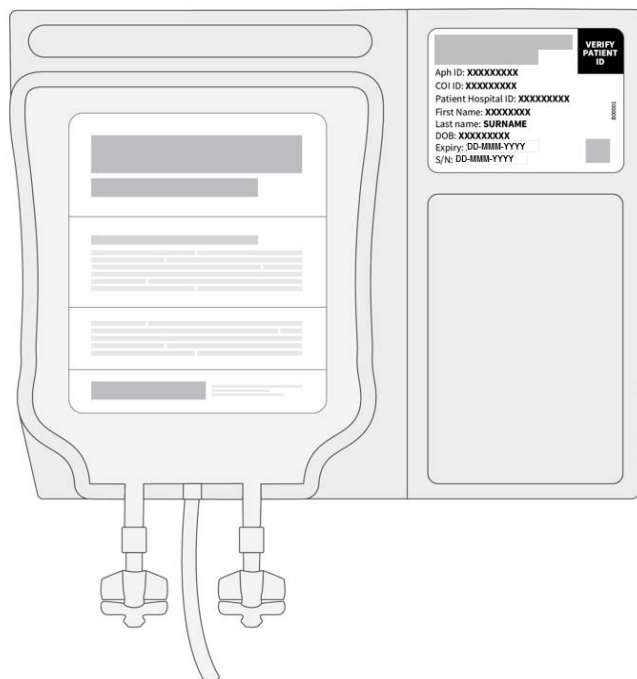
6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O medicamento não deve ser irradiado antes nem durante a utilização, pois isso pode levar à inativação do medicamento.

Receção e armazenamento de Aucatzyl

- Aucatzyl é fornecido na fase de vapor de um recipiente criogénico de azoto líquido ($\leq -150^\circ\text{C}$).
- Confirme a identidade do doente. Abra o recipiente criogénico, retire o RfIC e a(s) cassete(s) de metal. Abra a(s) cassete(s) de metal para retirar os sacos de perfusão na sua embalagem transparente. A identidade do doente tem de corresponder aos identificadores do doente no RfIC de Aucatzyl localizado dentro do recipiente criogénico e nas etiquetas dos sacos de perfusão (ver Figura 2).
- O tempo fora do ambiente da fase de vapor de azoto líquido deve ser mantido num mínimo absoluto para evitar a descongelação prematura do medicamento (recomenda-se não exceder os 90 segundos).
- Quando a identidade do doente não corresponde ao RfIC nem ao rótulo: Não perfundir o medicamento. Contacte a Autolus através do número 00800 0825 0829 se existirem discrepâncias entre as etiquetas e os identificadores do doente.
- Mantenha o(s) saco(s) de perfusão na(s) cassete(s) de metal, transfira o Aucatzyl para a fase de vapor de azoto líquido de acesso controlado no centro para armazenamento $\leq -150^\circ\text{C}$ (até estar pronto para transferência, descongelação e perfusão).

Figura 2: Identificadores específicos do doente



Identificadores específicos do doente:

- ID de aférese
- ID da cadeia de identidade
- ID do hospital
- Nome do doente
- Data de nascimento do doente

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

Aucatzyl deve ser transportado dentro das instalações em contentores fechados, inquebráveis e à prova de derrames.

Este medicamento contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas. Os profissionais de saúde que manuseiem Aucatzyl devem tomar as precauções adequadas (usar luvas, vestuário de proteção e óculos de proteção) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.

Planeamento antes da preparação de Aucatzyl

O RfIC específico do lote do doente e o Planeamento do Calendário de Dose serão fornecidos no criotransportador

Confirme a correspondência dos identificadores do doente no RfIC e os sacos de perfusão (ver Figura 2).

1. Certifique-se de que os resultados da avaliação de MO do doente estão disponíveis (ver secção 4.2, “Avaliação da medula óssea”).
2. O Planeamento do Calendário de Dose de Aucatzyl, fornecido com o RfIC, ajuda na determinação do regime de dose apropriado a ser administrado no dia 1 (3 dias $\pm$ 1 dia) após a conclusão da quimioterapia de depleção linfocitária) e no dia 10 ($\pm$ 2 dias). Registe as seguintes informações no Planeamento do Calendário de Dose:
 - a. A percentagem de blastos da avaliação da MO do doente.
 - b. O(s) número(s) de série do saco de Aucatzyl; número de tipo de saco necessário para cada dose; e o volume especificado para administrar através de seringa (para a dose 10×10^6) transcrito a partir do RfIC.
3. O preenchimento do Planeamento do Calendário de Dose de Aucatzyl irá orientar o médico assistente sobre o número de sacos e a respetiva dose necessária, e a preparação de Aucatzyl para a dose do dia 1 e dia 10 ($\pm$ 2 dias), consulte a Figura 1.

Transferência e descongelação antes da perfusão

- Utilizando o Planeamento do Calendário de Dose preenchido para orientação, transferir APENAS a(s) cassete(s)/saco(s) de perfusão necessário(s) para o determinado dia de dosagem,

desde a fase de vapor no local, para armazenamento de azoto líquido num recipiente de transferência apropriado (ou seja, um recipiente criogénico de fase de vapor de azoto líquido, mantendo a temperatura $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) para transporte até à localização de descongelação do saco.

- Transfira a(s) cassete(s) necessária(s) uma a uma, confirmando os números de série do saco de Aucatzyl e os identificadores do doente em cada etiqueta do saco de perfusão (consulte a Figura 2).
- O tempo fora do ambiente da fase vapor de azoto líquido deve ser mantido num mínimo absoluto para evitar a descongelação prematura do medicamento (recomenda-se não exceder os 90 segundos).
- Se tiver sido necessário mais do que um saco de perfusão num determinado dia de administração, descongele cada saco de perfusão um de cada vez; Não retire os sacos subsequentes do armazenamento de fase de vapor de azoto líquido ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) até que a perfusão do saco anterior esteja concluída.
- Deixe o saco de perfusão de Aucatzyl no seu invólucro, descongele a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ utilizando um banho-maria ou dispositivo de descongelação até não restarem aglomerados congelados visíveis no saco de perfusão. Cada saco deve ser cuidadosamente massajado até as células descongelarem. A descongelação de cada saco de perfusão demora entre 2 a 8 minutos. Retire do banho-maria ou do dispositivo de descongelação imediatamente após a descongelação estar concluída. Retire cuidadosamente o saco de perfusão do invólucro, tendo o cuidado de evitar danos no saco e nos orifícios.
- Misture suavemente o conteúdo do saco para dispersar aglomerados de material celular e administre-os imediatamente ao doente.
- Não volte a congelar ou a refrigerar o produto descongelado.

Medidas a tomar em caso de exposição acidental

Em caso de exposição acidental, devem seguir-se as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana. As superfícies e os materiais de trabalho que possivelmente tenham estado em contacto com Aucatzyl devem ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

O medicamento não utilizado e todo o material que esteve em contacto com Aucatzyl (resíduos sólidos e líquidos) devem ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos, de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Alemanha

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

EU/1/25/1951/001

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

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://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**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

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

Autolus Limited
(The Nucleus)
Marshgate
Stevenage SG1 1FR
Reino Unido

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Alemanha

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 no artigo 9.º do Regulamento (CE) n.º 507/2006 e, por conseguinte, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar os RPS a cada 6 meses.

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.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

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

O Titular da AIM irá assegurar que os hospitais e os seus centros associados que dispensam Aucatzyll são qualificados de acordo com o programa de distribuição controlada acordado ao:

- Garantir o acesso imediato no centro a tocilizumab por doente antes da perfusão de Aucatzyll. No caso excecional em que o tocilizumab não esteja disponível, o centro de tratamento tem de ter acesso a medidas alternativas adequadas em alternativa ao tocilizumab para tratar a SLC.
- Garantir que os profissionais de saúde (PS) envolvidos no tratamento de um doente concluíram o programa educativo.

Ferramentas de aconselhamento Educativo/Segurança

Antes do lançamento de Aucatzyll em cada Estado-Membro, o titular da AIM deve acordar o conteúdo e formato dos materiais educativos com a Autoridade Nacional Competente.

Guia para profissionais de saúde

O Titular da AIM deve assegurar que em cada Estado-Membro onde o Aucatzyll é comercializado, todos os PS que se espera que prescrevam, dispensem e administrem Aucatzyll receberão um documento de orientação para:

- monitorizar e gerir a SLC e sinais e sintomas neurológicos
- monitorizar e gerir a ICANS
- assegurar que as reações adversas graves sugestivas de SLC ou ICANS são adequadamente comunicadas
- garantir que existe um acesso imediato de vinte e quatro horas a tocilizumab, um inibidor do recetor da IL-6, antes da perfusão de Aucatzyll. No caso excecional em que o tocilizumab não esteja disponível, o centro de tratamento tem de ter acesso a medidas alternativas adequadas em alternativa ao tocilizumab para tratar a SLC
- fornecer informações sobre o risco de sobredosagem e erros de medicamentos
- fornecer informações sobre o risco de malignidade secundária de origem de células T
- fornecer informações sobre a segurança e eficácia em estudos de seguimento a longo prazo e a importância de contribuir para tais estudos

Cartão do doente

Para informar e explicar aos doentes:

- os riscos da SLC e da ICANS associados ao Aucatzyll
- a necessidade de comunicar imediatamente os sintomas ao médico responsável
- a necessidade de permanecer nas proximidades do local (a 2 horas de distância) onde o Aucatzyll foi recebido durante pelo menos 4 semanas após a perfusão de Aucatzyll
- que o doente não pode doar órgãos nem sangue
- a necessidade de ter sempre consigo o Cartão do Doente

- **Obrigações 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
Para caracterizar melhor a segurança e eficácia a longo prazo de Aucatzyl em doentes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras recidivante ou refratária, o Titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo de seguimento a longo prazo de doentes previamente tratados com obecabtagene autoleucel, de acordo com um protocolo acordado.	30 de junho de 2039
Estudo de segurança não intervencional pós autorização: De forma a caracterizar a segurança e eficácia a longo prazo de Aucatzyl em doentes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras recidivante ou refratária, o Titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo prospetivo, com base em dados de um registo.	30 de junho de 2045

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Para confirmar a eficácia e segurança a longo prazo de Aucatzyl em doentes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras recidivante ou refratária, o Titular da AIM deve submeter os resultados finais do estudo clínico FELIX, um estudo de Fase 1b/2, em regime aberto, com um único braço de obecabtagene autoleucel em doentes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras recidivante ou refratária.	30 de junho de 2029
De forma a confirmar a eficácia e segurança de Aucatzyl em doentes adultos com leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras recidivante ou refratária, o Titular da AIM deve submeter os resultados de um estudo prospetivo, não interventivo para investigar a eficácia e segurança com base nos dados do mesmo registo utilizado para caracterizar a segurança e eficácia a longo prazo de Aucatzyl, de acordo com um protocolo acordado.	31 de julho de 2030

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RÓTULO MODPAK

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aucatzyl 410 × 10⁶ células dispersão para perfusão
obecabtagene autoleucel (células T viáveis CAR+)

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

Células T humanas autólogas enriquecidas, transduzidas *ex vivo* com um vetor lentiviral para expressar um recetor antigénio quimérico (CAR) anti-CD19.

Este medicamento contém células de origem humana.

Contém: 410 × 10⁶ células T-CAR+ viáveis numa concentração dependente do lote.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: edetato dissódico, di-hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, fosfato dissódico, cloreto de potássio, água para preparações injetáveis, dimetilsulfóxido, solução de albumina humana. Ver folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão

A dose-alvo pode ser fornecida em uma ou duas ModPaks. Cada ModPak pode conter até 4 cassetes com configurações de saco diferentes.

1/1 Embalagem.

1/2 Embalagem.

2/2 Embalagem.

Leia o Certificado de Libertação para Perfusão antes de utilizar.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Leia o Certificado de Libertação para Perfusão antes de utilizar.

Consulte o Planeamento do Calendário de Dose para obter orientações sobre o regime posológico específico apropriado para o doente.

Via intravenosa.

STOP Verificar a ID do doente.

NÃO utilizar um filtro de depleção linfocitária.

NÃO irradiar.

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

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Enviar e conservar na fase de vapor de azoto líquido $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Utilizar no prazo de 1 hora após o descongelamento. 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 humanas. Os medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

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

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Alemanha

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

EU/1/25/1951/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

ID Aph:
ID COI:

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
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

19. INFORMAÇÕES DA CADEIA DE ABASTECIMENTO

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

RECIPIENTE EXTERIOR (CASSETE)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aucatzyl 410×10^6 células dispersão para perfusão
obecabtagene autoleucel (células T-CAR+ viáveis)

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

Células T humanas autólogas enriquecidas, transduzidas *ex vivo* com um vetor lentiviral para expressar um recetor anti-antigénio quimérico (CAR) CD19.

Este medicamento contém células de origem humana.

Contém:

$\leq 100 \times 10^6$ células T-CAR+ viáveis numa concentração dependente do lote.

100×10^6 células T-CAR+ viáveis numa concentração dependente do lote.

$\leq 300 \times 10^6$ células T-CAR+ viáveis numa concentração dependente do lote.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: edetato dissódico, di-hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, fosfato dissódico, cloreto de potássio, água para preparações injetáveis, dimetilsulfóxido, solução de albumina humana. Ver folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão.

Configuração de saco de 10×10^6 .
10 ml por saco.

Configuração de saco de 100×10^6 .
10-20 ml por saco.

A dose pode ser suspensa em um ou mais sacos de perfusão.

Configuração de saco de 100×10^6 .
30-70 ml por saco.

Configuração de saco de 300×10^6 .
30-70 ml por saco.

A dose pode ser suspensa em um ou mais sacos de perfusão.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Extrair o volume especificado através da seringa (Configuração de saco de 10×10^6)

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Leia o Certificado de Libertação para Perfusão antes de utilizar.

Consulte o Planeamento do Calendário de Dose para obter orientações sobre o regime de dose específico do doente apropriado.

Via intravenosa.

STOP Verificar a ID do doente.

NÃO utilizar um filtro de depleção linfocitária.

NÃO irradiar.

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

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO
--

Apenas para utilização autóloga.

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO
--

Enviar e conservar na fase de vapor de azoto líquido $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Utilizar no prazo de 1 hora após o descongelamento. 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 humanas. Os medicamentos não utilizados ou resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

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

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Alemanha

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

EU/1/25/1951/001

13. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

ID Aph:

ID COI:

ID do hospital:
Primeiro:
Último:
Data de nascimento:
N/A:

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
--

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SACO DE PERFUSÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Aucatzyl 410×10^6 células dispersão para perfusão
obecabtagene autoleucel (células T-CAR+ viáveis)
Via intravenosa

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Extraia o volume especificado através da seringa (Configuração de saco de 10×10^6).

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Leia o Certificado de Libertação para Perfusão antes de utilizar.
NÃO utilizar um filtro de depleção linfocitária.
NÃO irradiar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO

ID Aph:
ID COI:
ID do hospital:
Primeiro:
Último:
Data de nascimento:
N/A:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Configuração de saco de 10×10^6 .
10 ml por saco.
Contém: $\leq 100 \times 10^6$ células T-CAR+ viáveis.

Configuração de saco de 100×10^6 .
10-20 ml por saco.
Contém: $\leq 100 \times 10^6$ células T-CAR+ viáveis.
A dose pode ser suspensa em um ou mais sacos de perfusão.

Configuração de saco de 100×10^6 .
30-70 ml por saco.
Contém: 100×10^6 células T-CAR+ viáveis.

Configuração de saco de 300×10^6 .
30-70 ml por saco.

Contém: $\leq 300 \times 10^6$ células T-CAR+ viáveis.
A dose pode ser suspensa em um ou mais sacos de perfusão.

6. OUTROS

STOP Verificar a ID do doente.

Apenas para utilização autóloga.

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

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aucatzyl 410×10^6 células dispersão para perfusão
obecabtagene autoleucel (células T-CAR+ viáveis)

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

Células T humanas autólogas enriquecidas, transduzidas *ex vivo* com um vetor lentiviral para expressar um recetor anti-antigénio quimérico (CAR) CD19.

3. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE E DOSE DO MEDICAMENTO

Dose-alvo	410×10^6 células T-CAR positivas viáveis CD19
------------------	--

Configuração do saco: Células T-CAR positivas viáveis 10×10^6 CD19 (saco azul)		
Número de série do saco DP		
Número de sacos para 10×10^6 dose	1	Saco
Volume por saco	10	ml
Número de células T-CAR positivas viáveis CD19 no saco		$\times 10^6$
Volume a administrar através de seringa para administrar 10×10^6 Células T-CAR positivas viáveis CD19		ml

Configuração do saco: 100×10^6 Células T-CAR positivas viáveis CD19 (saco laranja)		
Número(s) de série do saco DP		
Número de sacos necessários para dose de 100×10^6		Saco(s)
Volume por saco		ml
Número de células T-CAR positivas viáveis CD19 em cada saco		$\times 10^6$
Volume a administrar por perfusão	Saco(s) completo(s)	

Configuração do saco: 300×10^6 células T-CAR positivas viáveis CD19 (saco vermelho)		
Número(s) de série do saco DP		
Número de sacos necessários para dose de 300×10^6		Saco(s)
Volume por saco		ml
Número de células T-CAR positivas viáveis CD19 em cada saco		$\times 10^6$
Volume a administrar por perfusão	Saco(s) completo(s)	

4. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

STOP Verificar a ID do doente.

NÃO utilizar um filtro de depleção linfocitária.

NÃO irradiar.

Consulte o Planeamento do Calendário de Dose para obter orientações sobre o regime de dose específico do doente apropriado.

5. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Guarde este documento e tenha-o disponível na preparação para a administração de Aucatzyl.

Apenas para utilização autóloga.

Para qualquer questão urgente, contacte o agendamento de doentes Autolus através do número 00800 0825 0829

6. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Enviar e armazenar na fase de vapor de azoto líquido ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Utilizar no prazo de 1 hora após o descongelamento.

Não refrigerar nem voltar a congelar o medicamento descongelado.

7. PRAZO DE VALIDADE

Data de validade do medicamento:

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

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. O medicamento não utilizado ou os resíduos devem ser eliminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

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

ID da cadeia de identidade (CoI): CHG2344

Código Único Europeu:

Identificador de aférese:

ID do hospital do doente:

Nome próprio do doente:

Inicial do nome do meio do doente:

Apelido do doente:

Data de nascimento:

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

Autolus GmbH

Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Alemanha

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

EU/1/25/1951/001

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Aucatzyl 410 × 10⁶ células dispersão para perfusão
obecabtagene autoleucel (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.
- O seu médico dar-lhe-á um Cartão do doente. Leia-o com atenção e siga as instruções que nele constam.
- Mostre sempre o Cartão do doente ao médico ou enfermeiro quando os vir ou se for ao hospital.
- Se sentir quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale imediatamente com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.

O que contém este folheto

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

1. O que é Aucatzyl e para que é utilizado

Aucatzyl é um medicamento de terapêutica genética que contém a substância ativa obecabtagene autoleucel. O medicamento é produzido especialmente para si a partir das suas próprias células T. As células T são um tipo de glóbulos brancos que são importantes para que o seu sistema imunitário (as defesas do corpo) funcione adequadamente.

Aucatzyl é um medicamento para o cancro utilizado em adultos com idade igual ou superior a 26 anos para tratar a leucemia linfoblástica aguda de células B (LLA B), um tipo de cancro do sangue que afeta os glóbulos brancos da sua medula óssea chamados linfoblastos B. É utilizado quando o seu cancro regressou (recidiva) ou não melhorou com o tratamento anterior (refratário).

A substância ativa de Aucatzyl, obecabtagene autoleucel, contém as células T próprias do doente, que foram geneticamente modificadas num laboratório para que produzam uma proteína chamada recetor de antigénio quimérico (chimeric antigen receptor, CAR). A CAR pode ligar-se a outra proteína na superfície das células cancerígenas denominada CD19. Quando um doente recebe uma perfusão (gota a gota) com Aucatzyl, as células T modificadas ligam-se e matam as células cancerígenas, ajudando assim a eliminar o cancro do corpo.

Se tiver quaisquer perguntas sobre como Aucatzyl funciona ou porque razão lhe foi receitado este medicamento, pergunte ao seu médico.

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

Não lhe pode ser administrado Aucatzyl:

- se tem alergia a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6). Se achar que pode ser alérgico, consulte o seu médico.
- se não puder receber tratamento, chamado quimioterapia de depleção linfocitária, que é utilizado para reduzir o número de glóbulos brancos no seu sangue (ver também a secção 3, “Como é administrado Aucatzyl”).

Advertências e precauções

Aucatzyl é produzido a partir dos seus próprios glóbulos brancos e só deve ser administrado a si (utilização autóloga).

Os doentes tratados com Aucatzyl podem desenvolver novos cancros. Foram notificados casos de doentes que desenvolveram cancro das células T após tratamento com medicamentos semelhantes. Fale com o seu médico se sentir algum novo inchaço das suas glândulas (nódulos linfáticos) ou alterações na sua pele, tais como novas erupções cutâneas ou caroços.

Testes e verificações

Antes de lhe ser administrado Aucatzyl

O seu médico irá realizar exames para decidir como lhe deve ser administrado Aucatzyl ou se precisa de medicamentos adicionais (ver também a secção 3, “Como é administrado Aucatzyl”). Com base nos resultados dos testes, o seu médico poderá adiar ou alterar os seus tratamentos planeados com Aucatzyl.

O seu médico irá realizar os seguintes testes e verificações:

- Verificar se tem problemas nos pulmões, coração, fígado ou rins.
- Procurar sinais de infeção; qualquer infeção será tratada antes de lhe ser administrado Aucatzyl.
- Verificar se existem sinais e sintomas da doença enxerto contra hospedeiro (DECH) se foi submetido a um transplante de células estaminais (um procedimento em que a medula óssea de um doente é substituída para formar uma nova medula óssea) nos últimos 3 meses. A DECH acontece quando as células transplantadas atacam o seu corpo, causando sintomas como erupção cutânea, náuseas, vômitos, diarreia e fezes com sangue.
- Verificar se tem ou teve doenças que afetam o sistema nervoso central. Isto inclui condições como epilepsia, AVC, lesões cerebrais graves ou doenças mentais nos últimos 3 meses.
- Verificar se o seu cancro está a piorar. Os sintomas de que seu cancro está a piorar podem incluir febre, sensação de fraqueza, hemorragia gengival e hematomas.
- Verificar se o cancro se disseminou para o cérebro.
- Verificar o seu sangue quanto a ácido úrico e verificar quantas células cancerígenas existem no seu sangue. Isto mostrará se é provável que desenvolva uma condição chamada síndrome de lise tumoral. Podem ser-lhe administrados medicamentos para ajudar a prevenir a doença.
- Verificar a presença de hepatite B, hepatite C ou infeção por VIH. Poderá ter de receber tratamento para qualquer uma destas infeções antes de lhe ser administrado Aucatzyl.
- Verificar se tomou uma vacina nas 6 semanas anteriores ou se planeia tomar uma vacina nos próximos meses.

Informe o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Aucatzyl se alguma das situações acima se aplicar a si, ou se não tiver a certeza.

Depois de lhe ser administrado Aucatzyl

Informe o seu médico ou enfermeiro imediatamente ou procure imediatamente ajuda de emergência se tiver algum dos seguintes sintomas:

- Febre e arrepios, pressão arterial baixa e baixo oxigénio no sangue que pode causar sintomas como batimento cardíaco acelerado ou irregular e falta de ar. Estes podem ser sinais de um problema grave chamado síndrome de libertação de citocinas (SLC). Ver secção 4 para outros sintomas de SLC.
- Perda de consciência ou diminuição do nível de consciência, tremores involuntários (tremor), convulsões, dificuldade em falar, fala arrastada e dificuldade de compreensão da fala. Estes podem ser sinais de problemas graves com o seu sistema nervoso chamado síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS).
- Sensação de calor, febre, arrepios ou calafrios, dor de garganta ou úlceras na boca. Estes podem ser sinais de uma infeção que pode ser causada por níveis baixos de glóbulos brancos chamados neutrófilos.
- Sensação de muito cansado, fraqueza e falta de ar. Estes podem ser sinais de níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia).
- Hemorragias ou hematomas mais frequentes. Estes podem ser sinais de níveis baixos de plaquetas no sangue, componentes que ajudam o sangue a coagular (trombocitopenia).

Se alguma das situações acima descritas se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou enfermeiro.

Para minimizar os riscos acima, será monitorizado diariamente quanto a efeitos secundários durante 14 dias após a primeira perfusão. O seu médico irá decidir com que frequência será monitorizado após os primeiros 14 dias e irá continuar a monitorização durante, pelo menos, 4 semanas depois. O seu médico pode precisar de administrar medicamentos adicionais para controlar os efeitos indesejáveis, por exemplo, glucocorticoides, tocilizumab e/ou antibióticos.

O seu médico irá verificar regularmente as suas contagens sanguíneas, uma vez que o número de células sanguíneas pode diminuir ou, se já estiver baixo, o número de células sanguíneas pode permanecer baixo.

Mantenha-se próximo (a 2 horas de distância) do centro de tratamento onde o Aucatzyl foi administrado durante, pelo menos, 4 semanas. Ver secção 3.

Ser-lhe-á pedido que participe num estudo ou registo de seguimento a longo prazo para compreender melhor os efeitos a longo prazo de Aucatzyl.

Não doe sangue, órgãos, tecidos ou células para transplante.

Crianças e adolescentes

Aucatzyl não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Aucatzyl

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Aucatzyl se:

- Estiver a tomar quaisquer medicamentos que enfraqueçam o seu sistema imunitário, tal como corticosteroides, uma vez que estes medicamentos podem interferir com o efeito de Aucatzyl.
- Recebeu anteriormente um tratamento direcionado para a proteína CD19.

Vacinações

Não lhe devem ser administradas determinadas vacinas chamadas vacinas vivas:

- Nas 6 semanas antes de receber o ciclo curto de quimioterapia (chamada quimioterapia de depleção linfocitária) para preparar o seu corpo para o Aucatzyl.
- Durante o tratamento com Aucatzyl.
- Após o tratamento enquanto o sistema imunitário estiver a recuperar.

Fale com o seu médico se precisar de tomar quaisquer vacinas.

Gravidez e amamentação

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

Ser-lhe-á feito um teste de gravidez antes do início do tratamento. Aucatzyl só deve ser administrado se o resultado mostrar que não está grávida. Deve utilizar contraceção durante o tratamento com Aucatzyl. Se está grávida ou pensa estar grávida após o tratamento com Aucatzyl, fale com o seu médico imediatamente.

Condução de veículos e utilização de ferramentas e máquinas

Não conduza, não utilize ferramentas nem máquinas nem participe em atividades que necessitem que esteja alerta durante pelo menos 8 semanas após a perfusão. Aucatzyl pode causar problemas, tais como alteração ou diminuição da consciência, confusão e ataques (convulsões). Ver secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”.

Aucatzyl contém sódio, potássio e dimetilsulfóxido (DMSO)

Este medicamento contém 1131 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) na dose total. Isto é equivalente a 57% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Este medicamento contém 39 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.

Aucatzyl também contém DMSO que pode causar reações alérgicas graves.

3. Como é administrado Aucatzyl

Dar as suas próprias células sanguíneas para produzir Aucatzyl

Aucatzyl é produzido a partir dos seus próprios glóbulos brancos.

- O seu médico irá colher algum do seu sangue utilizando um tubo (cateter) colocado na sua veia.
- Alguns dos seus glóbulos brancos serão separados do seu sangue e o resto do seu sangue é devolvido ao seu corpo. A isto chama-se “leucaferese” e pode demorar entre 3 a 6 horas.
- Os seus glóbulos brancos são utilizados para produzir Aucatzyl especialmente para si. Isto pode demorar cerca de 21 dias.

Outros medicamentos que lhe serão administrados antes de Aucatzyl

- Do dia 6 ao dia 3 antes de receber Aucatzyl, ser-lhe-á administrado um tipo de tratamento chamado quimioterapia de depleção linfocitária. Isto irá permitir que as células T modificadas em Aucatzyl se multipliquem no seu corpo após lhe ser administrado Aucatzyl. É possível um atraso no tratamento com Aucatzyl dependendo da forma como reage à quimioterapia.
- É necessária uma avaliação da medula óssea antes de iniciar a quimioterapia de depleção linfocitária para determinar a quantidade de Aucatzyl a ser administrada na primeira e segunda perfusão.
- Aproximadamente 30 minutos antes de lhe ser administrado Aucatzyl, ser-lhe-á administrado paracetamol e difenidramina (um antialérgico). Isto destina-se a ajudar a prevenir reações à perfusão e febre.

Como é administrado Aucatzyl

Aucatzyl ser-lhe-á administrado por um médico num centro de tratamento qualificado com experiência neste medicamento.

- O seu médico verificará se o Aucatzyl foi preparado a partir do seu próprio sangue verificando se as informações de identificação do doente no saco de perfusão de Aucatzyl correspondem aos seus detalhes.
- Aucatzyl é administrado por perfusão (gotejamento) numa veia.
- Aucatzyl ser-lhe-á administrado por 2 perfusões que são separadas por aproximadamente 9 dias para alcançar a dose-alvo total. A primeira perfusão não durará mais de 10 minutos. Se notar quaisquer efeitos indesejáveis, informe imediatamente o seu médico. A segunda perfusão irá geralmente durar menos de uma hora.
- A quantidade de Aucatzyl administrada na primeira e segunda perfusão irá depender da extensão da sua leucemia. A dose de obecabtagene autoleucel administrada na primeira e segunda perfusões é ajustada com base na gravidade da sua leucemia. No entanto, a dose-alvo total permanece inalterada, independentemente do quão avançada esteja a sua leucemia.

Fale com o seu médico ou enfermeiro se tiver dúvidas sobre como lhe é administrado Aucatzyl.

Após a administração da primeira dose de Aucatzyl

- Mantenha-se próximo do centro de tratamento (a 2 horas de distância) durante, pelo menos, 4 semanas.
- Será monitorizado diariamente durante 14 dias após a primeira perfusão, para que o seu médico possa verificar se o tratamento está a funcionar e, se necessário, ajudá-lo(a) com quaisquer efeitos indesejáveis, tais como SLC, ICANS ou infeções (ver secção 2, “Advertências e precauções”).
- O seu médico irá avaliar se a sua segunda dose de Aucatzyl irá ser administrada conforme planeado. Se tiver quaisquer sintomas graves, a segunda dose poderá ter de ser adiada ou o tratamento poderá ter de ser interrompido. Após a segunda dose, também terá de ser diariamente monitorizado durante 14 dias após a perfusão quanto a efeitos indesejáveis possíveis, tal como na primeira perfusão.

Se faltar a uma marcação

Se faltar a uma marcação, contacte o seu médico ou o hospital o mais rapidamente possível para reagendar a sua marcação.

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

Aucatzyl pode causar efeitos indesejáveis que podem ser graves ou potencialmente fatais. **Informe imediatamente o seu médico** se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis após a sua perfusão de Aucatzyl:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Febre e arrepios, pressão arterial baixa, baixo oxigénio no sangue que pode causar sintomas como batimento cardíaco acelerado ou irregular e falta de ar. Estes podem ser sinais de um problema grave chamado síndrome de libertação de citocinas (SLC). Outros sintomas da síndrome de libertação de citocinas são náuseas, vômitos, diarreia, fadiga, dor muscular, dor articular, inchaço, dor de cabeça, insuficiência cardíaca, pulmonar e renal e lesão hepática.
- Perda de consciência ou diminuição do nível de consciência, tremores involuntários (tremor), convulsões, dificuldade em falar, fala arrastada e dificuldade de compreensão da fala. Estes podem ser sinais de problemas graves com o seu sistema nervoso chamado síndrome de neurotoxicidade associada a células efectoras imunitárias (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS).
- Sensação de calor, febre, arrepios ou calafrios, úlceras na boca ou garganta inflamada. Estes podem ser sinais de infeção.
- Sentir-se muito cansado, fraco e com falta de ar. Estes podem ser sinais de níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia).
- Níveis anormalmente baixos de neutrófilos, um tipo de glóbulo branco (neutropenia), o que pode aumentar o seu risco de infeção.
- Hemorragias ou hematomas que surgem mais facilmente. Estes podem ser sinais de níveis baixos de plaquetas, componentes que ajudam o sangue a coagular (trombocitopenia).

Se tiver algum dos efeitos indesejáveis acima mencionados depois de lhe ser administrado Aucatzyl, **procure ajuda médica urgente**.

Outros efeitos indesejáveis possíveis

Outros efeitos indesejáveis estão listados abaixo. Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves ou muito graves, ou se estiver preocupado com os mesmos, informe imediatamente o seu médico.

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- número baixo de glóbulos brancos (leucopenia)
- níveis baixos de linfócitos, um tipo de glóbulo branco (linfopenia)
- neutropenia com febre (neutropenia febril)
- sensação de enjoio (náuseas)
- obstipação
- diarreia
- dor de barriga (abdominal)
- vômitos
- dor de cabeça
- função cerebral anormal (encefalopatia)
- tonturas
- febre (pirexia)
- batimento cardíaco acelerado (taquicardia)
- pressão arterial baixa (hipotensão)

- hemorragia
- dor
- cansaço (fadiga)
- inchaço (edema)
- tosse
- diminuição do apetite
- dor nas articulações (dor musculoesquelética)
- erupção cutânea
- infecção fúngica
- perda de peso
- problemas com a coagulação sanguínea (coagulopatia)
- níveis elevados de ferritina sérica, uma proteína que armazena ferro no organismo (hiperferritinemia)
- aumento das enzimas hepáticas observado nas análises ao sangue

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- calafrios
- acumulação de glóbulos brancos, lesões em órgãos, incluindo a medula óssea, fígado e baço, e destruição de outras células sanguíneas (info-histiocitose hemofagocítica)
- níveis baixos de imunoglobulinas (anticorpos) no sangue, levando a um risco elevado de infecção (hipogamaglobulinemia)
- inflamação do revestimento da boca (estomatite)
- batimento cardíaco irregular (arritmia)
- insuficiência cardíaca
- reação relacionada com a perfusão, incluindo sintomas como febre, arrepios, erupção cutânea ou dificuldade em respirar
- movimentos de tremor não controlados em uma ou mais partes do seu corpo (tremor)
- confusão (delírio)

O desenvolvimento de novos tipos de cancro, com início nas células T (aplasia secundária de origem nas células T), foi relatado em doentes que utilizaram outros medicamentos CAR T.

Informe o seu médico se tiver algum dos efeitos indesejáveis listados acima. Se estes efeitos indesejáveis se tornarem graves ou muito graves, ou se estiver preocupado com os mesmos, informe imediatamente o seu médico.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. 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 Aucatzyl

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

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do saco de perfusão após “VAL”.

Conservar e transportar congelado na fase de vapor de azoto líquido $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Não descongelar o medicamento até estar pronto para ser utilizado. Prazo de conservação após descongelação: 1 hora.

Não voltar a congelar.

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

As orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de material de origem humana devem ser seguidas para medicamentos não utilizados ou resíduos.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Aucatzyl

A substância ativa é o obecabtagene autoleucel. O medicamento é embalado em 3 ou mais sacos de perfusão contendo um total alvo de 410×10^6 células T-CAR positivas viáveis anti-CD19 para permitir um regime de dosagem dividido.

Os outros componentes são edetato dissódico, dimetilsulfóxido (DMSO), solução de albumina humana e tampão fosfato salino (PBS), constituídos por di-hidrogenofosfato de potássio, cloreto de sódio, fosfato dissódico, cloreto de potássio e água para preparações injetáveis (Ver secção 2, “Aucatzyl contém sódio, potássio e dimetilsulfóxido (DMSO)”).

Este medicamento contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas.

Qual o aspeto de Aucatzyl e conteúdo da embalagem

Aucatzyl é uma dispersão para perfusão incolor a amarelo-pálido, muito opalescente. É fornecido em 3 ou mais sacos de perfusão embalados individualmente numa cassete de metal. As cassetes de metal são embaladas num ModPak, que é transportado num criotransportador.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Alemanha

Tel.: 00800 0825 0829 (chamada gratuita, este número é válido em todos os países da UE)

Fabricante

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional».

Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

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>.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia

de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde (ver secção 6.6, “RCM”):

Aucatzyl destina-se a utilização autóloga.

O tratamento consiste numa dose dividida para perfusão contendo uma dispersão de células T-CAR positivas viáveis CD19 em 3 ou mais sacos de perfusão.

A dose-alvo de Aucatzyl é de 410×10^6 CD19 células T-CAR positivas viáveis, fornecidas em 3 ou mais sacos de perfusão.

O regime de tratamento consiste numa dose dividida para perfusão a administrar no dia 1 e no dia 10 (± 2 dias):

- O regime posológico será determinado pela carga tumoral avaliada pela percentagem de blastos da medula óssea (MO) a partir de uma amostra obtida nos 7 dias anteriores ao início da depleção linfocitária (ver secção abaixo, “Avaliação da medula óssea”).
- Além disso, consulte o Certificado de Libertação para Perfusão (RfIC, Release for Infusion Certificate) e o Planeamento do Calendário de Dose para as contagens de células reais e volumes a serem perfundidos e para seleccionar o regime posológico apropriado.

Confirme a disponibilidade de Aucatzyl antes de iniciar o regime de quimioterapia de depleção linfocitária (ver secção 4.4 do RCM). O tempo de fabrico (tempo desde a receção da leucaferese até à certificação do medicamento) é de cerca de 20 (intervalo: 17-43) dias.

Os doentes devem ser clinicamente reavaliados antes da administração de quimioterapia de depleção linfocitária e de Aucatzyl para garantir que o doente é elegível para terapêutica.

Receção e armazenamento de Aucatzyl:

- Aucatzyl é fornecido diretamente ao laboratório de terapia celular associado ao centro de perfusão num criotransportador de fase de vapor de azoto líquido (≤ -150 °C).
- A identidade do doente tem de corresponder aos identificadores do doente no RFIC de Aucatzyl e no rótulo do saco de perfusão.
- **Confirme a identidade do doente nos sacos de perfusão com os identificadores do doente no criotransportador**, consulte a Figura 1. Contacte a Autolus através do número 00800 0825 0829 se existirem discrepâncias entre as etiquetas e os identificadores do doente.
- Mantendo o(s) saco(s) de perfusão na(s) cassette(s) de metal, transfira o Aucatzyl para a fase de vapor de azoto líquido de acesso controlado no centro para armazenamento ≤ -150 °C (até estar pronto para descongelação e administração).
- **O tempo fora do ambiente da fase de vapor de azoto líquido deve ser mantido num mínimo absoluto para evitar a descongelação prematura do medicamento (recomenda-se não exceder os 90 segundos).**

Administração

Siga estritamente as instruções de administração para minimizar os erros de dosagem.

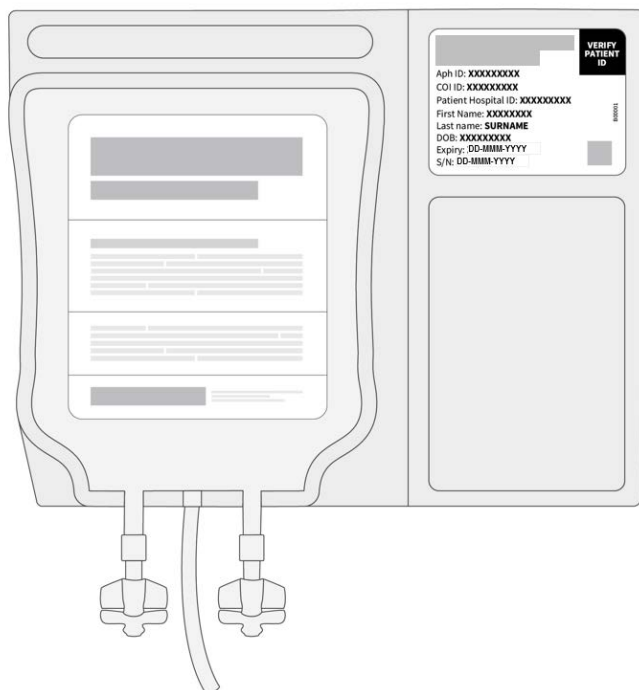
Aucatzyl destina-se apenas a utilização autóloga. A identidade do doente tem de corresponder aos identificadores do doente no saco de perfusão de Aucatzyl. Não administre Aucatzyl se a informação no rótulo específico do doente não corresponder ao doente pretendido.

Preparação do doente para a perfusão de Aucatzyl

Avaliação da medula óssea

Tem de estar disponível uma avaliação de medula óssea a partir de uma amostra de biopsia e/ou aspiração obtida no prazo de 7 dias antes do início da quimioterapia de depleção linfocitária. A avaliação de MO será utilizada para determinar o regime posológico de Aucatzyl: Regime de elevada carga tumoral se a percentagem de blastos for $> 20\%$ ou regime de baixa carga tumoral se a percentagem de blastos for $\leq 20\%$, consulte a Figura 2.

Figura 1: Identificadores específicos do doente



Identificador específico do doente:

ID de aférese
ID da cadeia de identidade
ID do hospital do doente
Nome do doente
Data de nascimento do doente

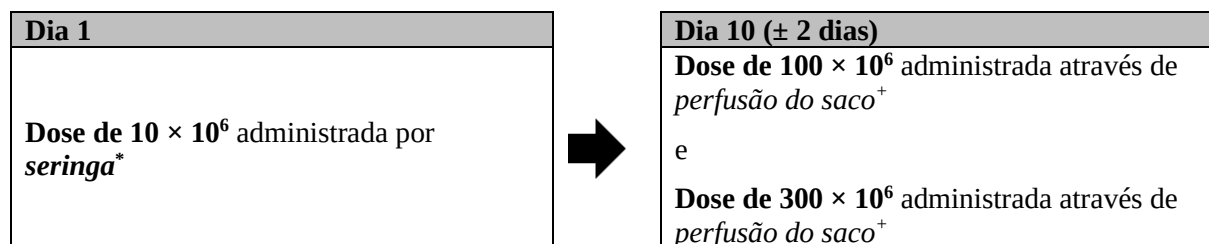
Se os resultados da avaliação de MO forem inconclusivos:

- Repita a biopsia ou o aspirado (mas apenas uma vez). NOTA: só deve ser realizada nova biopsia ou aspiração antes da quimioterapia de depleção linfocitária.
- Se os resultados permanecerem inconclusivos, prossiga com o regime de carga tumoral elevada (ou seja, administração da dose de 10×10^6 no dia 1) de acordo com o regime de dose dividida ajustada à carga tumoral de Aucatzyl.

Figura 2: Regime ajustado de dose dividida de carga tumoral

Regime de dose de carga tumoral elevada

(Blastos de medula óssea $> 20\%$ ou inconclusivo)



Regime de dose de carga tumoral baixa (Blastos de medula óssea $\leq 20\%$)

Dia 1		Dia 10 (± 2 dias)
Dose de 100×10^6 administrada através de perfusão do saco ⁺		Dose de 10×10^6 administrada por <i>seringa</i> * e Dose de 300×10^6 administrada através de perfusão do saco ⁺

* Consulte o RfIC para obter o volume exato a ser administrado através de seringa. A configuração do saco de células T-CAR positivas viáveis 10×10^6 CD19 contém normalmente mais volume que o necessário, e é importante retirar APENAS o volume especificado.

+ As doses de 100×10^6 e 300×10^6 serão suspensas em um ou mais sacos de perfusão.

Terapêutica de ponte

A terapêutica de ponte pode ser considerada de acordo com a escolha do prescritor antes da perfusão para reduzir a carga tumoral ou estabilizar a doença.

Pré-tratamento (quimioterapia de depleção linfocitária)

- Confirme a disponibilidade de Aucatzyl antes de iniciar a quimioterapia de depleção linfocitária. O tempo de fabrico (tempo desde a receção da leucaferese até à certificação do medicamento) é de cerca de 20 dias (intervalo: 17- 43 dias).
- Administrar o regime de quimioterapia de depleção linfocitária antes da perfusão de Aucatzyl: fludarabina (FLU) 30 mg/m²/dia por via intravenosa e ciclofosfamida (CY) 500 mg/m²/dia por via intravenosa. A FLU e o CY serão administrados em conjunto durante 2 dias e a fludarabina isoladamente no terceiro e quarto dia (dose total: FLU 120 mg/m²; CY 1000 mg/m²). Para modificações de dose de ciclofosfamida e fludarabina, consulte os Resumos das Características do Medicamento correspondentes a ciclofosfamida e fludarabina.
- O novo tratamento com quimioterapia de depleção linfocitária em doentes que não puderam receber a dose de Aucatzyl no dia 1, conforme planeado, pode ser considerado se houver um atraso na dose de Aucatzyl superior a 10 dias. A quimioterapia de depleção linfocitária não deve ser repetida após a primeira dose de Aucatzyl ser administrada. Perfundir Aucatzyl 3 dias (± 1 dia) após a conclusão da quimioterapia de depleção linfocitária (dia 1), permitindo uma eliminação mínima de 48 horas.

O tratamento com Aucatzyl deve ser adiado em alguns grupos de doentes em risco. O novo tratamento com quimioterapia de depleção linfocitária em doentes que não puderam receber a dose de Aucatzyl no dia 1, conforme planeado, pode ser considerado se houver um atraso na dose de Aucatzyl superior a 10 dias. Pode ser necessário um atraso na segunda dose dividida para gerir as toxicidades.

Pré-medicação

- Para minimizar o risco de uma reação à perfusão, com pré-medicação com paracetamol (1000 mg por via oral) e difenidramina 12,5 a 25 mg por via intravenosa ou por via oral (ou medicamentos equivalentes) antes da perfusão de Aucatzyl. Não se recomenda o uso profilático de corticosteroides sistémicos.

Preparação de Aucatzyl

Antes da administração, tem de ser confirmado que a identidade do doente corresponde à informação única do doente no saco de perfusão de Aucatzyl e no RfIC apresentado no Portal de Agendamento Autolus, o RfIC também será fornecido no criotransportador. O número total de sacos de perfusão de Aucatzyl a ser administrado também tem de ser confirmado com a informação específica do doente no RfIC.

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

Aucatzyl deve ser transportado dentro das instalações em contentores fechados, inquebráveis e à prova de derrames.

Este medicamento contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas. Os profissionais de saúde que manuseiem Aucatzyl devem tomar as precauções adequadas (usar luvas, vestuário de proteção e óculos de proteção) para evitar a possível transmissão de doenças infecciosas.

Preparação antes da administração

- Mantenha o(s) saco(s) de perfusão na(s) cassette(s) de metal e transfira Aucatzyl para a fase de vapor de azoto líquido de acesso controlado no centro para armazenamento $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (até estar pronto para descongelação e administração).
- **O tempo fora do ambiente da fase de vapor de azoto líquido deve ser mantido num mínimo absoluto para evitar a descongelação prematura do medicamento (recomenda-se não exceder os 90 segundos).**

Planeamento antes da preparação de Aucatzyl

O RfIC específico do lote do doente e o Planeamento do Calendário de Dose serão fornecidos no criotransportador e através do Portal de Agendamento.

Confirme se os identificadores do doente no RfIC e os sacos de perfusão correspondem, Figura 1.

1. Certifique-se de que os resultados da avaliação de MO do doente estão disponíveis (ver secção 4.2, “Avaliação da medula óssea” do RCM).

NOTA: Os resultados da avaliação de blastos da MO do doente serão utilizados para seleccionar o regime posológico apropriado: Regime de dose de carga tumoral elevada se a percentagem de blastos for $> 20\%$ ou regime de dose inconclusivo ou de carga tumoral baixa se a percentagem de blastos for $\leq 20\%$, consulte a Figura 2.

2. O Planeamento do Calendário de Dose de Aucatzyl, fornecido com o RfIC, ajuda na determinação do regime posológico apropriado a ser administrado no dia 1 (3 dias (± 1 dia) após a conclusão da quimioterapia de depleção linfocitária) e no dia 10 (± 2 dias). Registe as seguintes informações no Planeamento do Calendário de Dose:
 - a. A percentagem de blastos da avaliação de MO do doente.
 - b. O(s) número(s) de série do saco de Aucatzyl; número de tipo de saco necessário para cada dose; e o volume especificado para administrar através de seringa (para a dose 10×10^6) transcrito a partir do RfIC.
3. A conclusão do Planeamento do Calendário de Dose de Aucatzyl irá orientar o médico responsável sobre o número de sacos e a respetiva dose necessária, e a preparação de Aucatzyl para a dose do dia 1 e do dia 10 (± 2 dias). O RfIC disponibiliza mais informações e está localizado dentro da tampa do criotransportador.

Transferência e descongelação

- Utilizar o Planeamento do Calendário de Dose preenchido para transferência de orientação APENAS da(s) cassette(s)/saco(s) de perfusão necessários para o respetivo dia de dosagem a partir da fase de vapor de azoto líquido de acesso controlado do centro, para armazenamento num recipiente de transferência apropriado (ou seja, um criotransportador de fase de vapor de azoto líquido, mantendo a temperatura $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) para transporte para o local de descongelação do saco.

- Transferir as cassetes necessárias, uma a uma, confirmando os números de série do saco de Aucatzyl e os identificadores do doente em cada etiqueta do saco de perfusão; consulte a Figura 1.
- **O tempo fora do ambiente da fase de vapor de azoto líquido deve ser mantido num mínimo absoluto para evitar a descongelação prematura do medicamento (recomenda-se não exceder os 90 segundos).**
- Se tiver sido necessário mais do que um saco de perfusão num determinado dia de dosagem, descongele um saco de perfusão de cada vez. NÃO retire os sacos subsequentes do armazenamento de fase de vapor de azoto líquido ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) até que a perfusão do saco anterior esteja concluída.
- Deixe o saco de perfusão de Aucatzyl no seu invólucro, descongele a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ utilizando um banho-maria ou método de descongelação seca até não restarem aglomerados congelados visíveis no saco. Cada saco deve ser suavemente massajado até as células terem acabado de descongelar. Descongelação de cada saco de perfusão entre 2 a 8 minutos. Retire do banho-maria ou do dispositivo de descongelação imediatamente após a descongelação estar concluída. Retire cuidadosamente o saco de perfusão do invólucro, tendo o cuidado de evitar danos no saco e nos orifícios.
- Misture suavemente o conteúdo do saco para dispersar aglomerados de material celular e administre-os imediatamente ao doente.
- Não voltar a congelar ou refrigerar o medicamento descongelado.

Instruções de perfusão

Aucatzyl destina-se apenas a utilização autóloga e por via intravenosa. Para a pré-medicação e disponibilidade de tocilizumab ou terapêutica anti-IL-6 alternativa adequada (p. ex., siltuximab), consulte o “RCM”, secção 4.2.

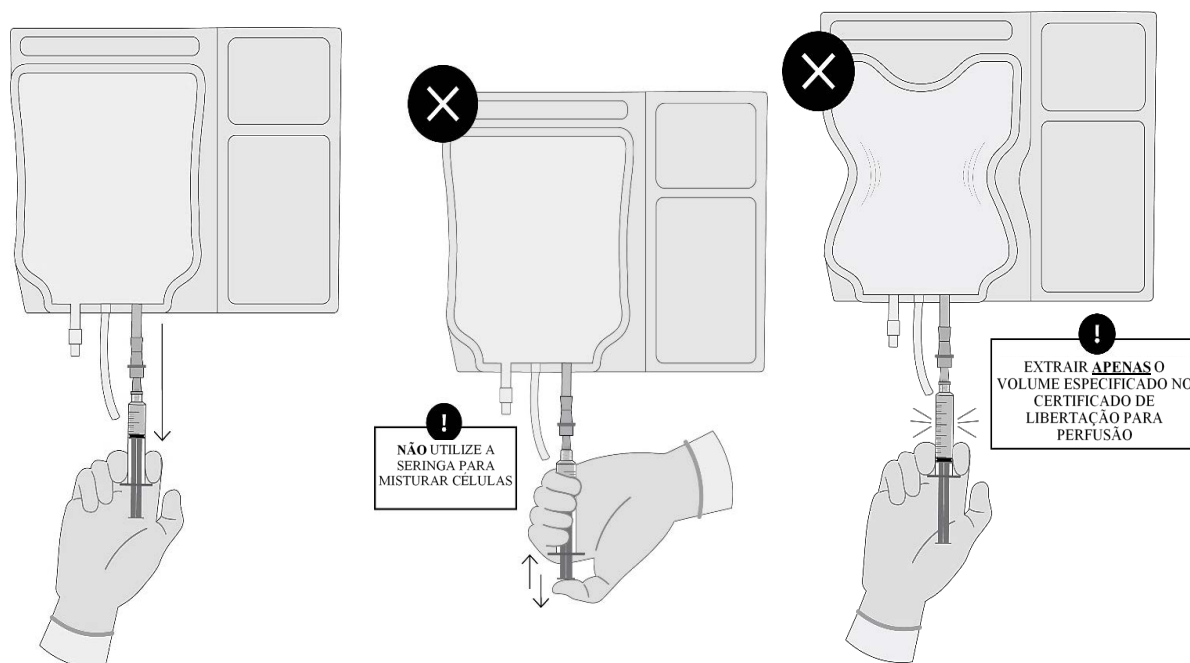
A identidade do doente tem de corresponder aos identificadores do doente no Certificado de Libertação para Perfusão (RfIC) de Aucatzyl e no saco de perfusão.

Administração da dose para 10×10^6 células T-CAR positivas viáveis CD19 (perfusão por seringa)

A dose de 10×10^6 células deve ser administrada por seringa, uma vez que esta é a única forma de administrar o volume especificado no RfIC. A retirada da dose de 10×10^6 para a seringa deve ser efetuada da seguinte forma:

- Preparar e administrar Aucatzyl utilizando técnica asséptica.
- Misturar suavemente o conteúdo do saco para dispersar aglomerados de material celular.
- **O volume a ser administrado para a dose de 10×10^6 está especificado no RfIC.**
- Utilize a seringa com ponta Luer-lock mais pequena necessária (1, 3, 5 ou 10 ml) com um espigão do saco Luer-lock para **extrair o volume especificado no RfIC.**
 - o NÃO utilize um filtro de depleção linfocitária.
 - o NÃO utilize a seringa para misturar as células, **consulte a Figura 3.**

Figura 3: Orientação para perfusão em seringa para dose de 10×10^6



- Prepare a tubagem com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) antes da perfusão.
- Assim que Aucatzyl tenha sido retirado para seringa, verifique o volume e administre como uma perfusão intravenosa (como injeção lenta de aproximadamente 0,5 ml/minuto) através de uma linha venosa central (ou linha de acesso venoso periférico grande apropriada para medicamentos sanguíneos).
- Conclua a perfusão à temperatura ambiente no prazo de 60 minutos após o descongelamento e lave a linha da tubagem com 60 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).
- Elimine qualquer porção não utilizada de Aucatzyl (de acordo com as orientações de segurança biológica locais).

Administração da dose para 100×10^6 e/ou 300×10^6 células T viáveis CD19 CAR-positivas

- Consulte o RfIC e o Planeamento do Calendário de Dose para obter os seguintes detalhes:
 - o O volume e número de células T-CAR positivas viáveis CD19 total contidas em cada saco de perfusão.
 - o A dose a administrar no dia de dosagem indicado e o número de sacos necessário para administrar a dose de células T-CAR positivas viáveis CD19 especificada.
 - o Se for necessário mais do que um saco, descongele o saco subsequente depois de o saco anterior ter sido totalmente administrado.
- Prepare a tubagem com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) antes da perfusão.
- Administrar Aucatzyl através de uma perfusão intravenosa assistida por bomba peristáltica ou de gravidade através de uma linha venosa central (ou linha de acesso venoso periférico grande apropriada para medicamentos sanguíneos).
 - o **NÃO** utilize um filtro de depleção linfocitária.
 - o As técnicas assépticas devem ser aplicadas ao realizar uma punção venosa, ao perfurar os orifícios e durante o processo de administração de células.
 - o Misture suavemente o conteúdo do saco durante a perfusão de Aucatzyl para dispersar os aglomerados celulares.
 - o Perfunda todo o conteúdo do saco de perfusão de Aucatzyl à temperatura ambiente no prazo de 60 minutos após o descongelamento utilizando uma bomba peristáltica ou de gravidade. Depois de perfundir todo o conteúdo do saco de perfusão, lave o saco com

30 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), depois lave a linha da tubagem com 60 ml de solução injetável de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

- O Repita os passos 1-3 para quaisquer sacos de perfusão adicionais necessários no dia de dosagem indicado. **Não** comece a descongelar o saco seguinte até que a perfusão do saco anterior esteja concluída.

Monitorização

- Os doentes devem ser monitorizados diariamente durante 14 dias após a primeira perfusão quanto a sinais e sintomas de potencial SLC, ICANS e outras toxicidades.
- A frequência da monitorização após os primeiros 14 dias deve ser realizada a critério do médico e deve ser continuada durante pelo menos 4 semanas após a perfusão.
- Instrua os doentes a permanecer próximos do centro de tratamento qualificado (a 2 horas de distância) durante, pelo menos, 4 semanas após a primeira perfusão.

Medidas a tomar em caso de exposição acidental

Em caso de exposição acidental, devem seguir-se as orientações locais sobre manuseamento de material de origem humana. As superfícies e os materiais de trabalho que possivelmente tenham estado em contacto com Aucatzyl devem ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

Precauções a ter em conta para a eliminação do medicamento

O medicamento não utilizado e todo o material que esteve em contacto com Aucatzyl (resíduos sólidos e líquidos) devem ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infecciosos, de acordo com as orientações locais sobre o manuseamento de material de origem humana.

ANEXO IV

CONCLUSÕES RELATIVAS À CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO APRESENTADAS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Autorização de Introdução no Mercado condicional**

Após avaliação do pedido, o CHMP considera que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da Autorização de Introdução no Mercado condicional, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.