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

Tecartus 0,4 – 2 × 10^8 células dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrição geral

Tecartus (brexucabtagene autoleucel) é um medicamento à base de células autólogas geneticamente modificadas que contém células T transduzidas *ex vivo* utilizando um vetor retroviral que expressa um recetor antigénico quimérico (*Chimeric Antigen Receptor*, CAR) anti-CD19 composto por um fragmento murino variável de cadeia única (scFv) anti-CD19 ligado ao domínio coestimulador CD28 e ao domínio sinalizador CD3-zeta.

2.2. Composição qualitativa e quantitativa

Linfoma de células do manto

Cada saco de perfusão de Tecartus específico do doente contém brexucabtagene autoleucel numa concentração dependente do lote de células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um recetor de antigénio quimérico anti-CD19 (células T-CAR positivas viáveis). O medicamento é acondicionado num saco de perfusão que contém, no global, uma dispersão celular para perfusão com uma dose alvo de 2 × 10^6 células T-CAR anti-CD19 positivas viáveis/kg de peso corporal (intervalo: 1 × 10^6 – 2 × 10^6 células/kg), com um máximo de 2 × 10^8 células T-CAR anti-CD19 positivas viáveis, suspensa numa solução de Cryostor CS10.

Cada saco de perfusão contém aproximadamente 68 ml de dispersão para perfusão.

Leucemia linfoblástica aguda

Cada saco de perfusão de Tecartus específico do doente contém brexucabtagene autoleucel numa concentração dependente do lote de células T autólogas geneticamente modificadas para expressar um recetor de antigénio quimérico anti-CD19 (células T-CAR positivas viáveis). O medicamento é acondicionado num saco de perfusão que contém, no global, uma dispersão celular para perfusão com uma dose alvo de 1 × 10^6 células T-CAR anti-CD19 positivas viáveis/kg de peso corporal, com um máximo de 1 × 10^8 células T-CAR anti-CD19 positivas viáveis, suspensa numa solução de Cryostor CS10.

Cada saco de perfusão contém aproximadamente 68 ml de dispersão para perfusão.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Este medicamento contém 300 mg de sódio.
Cada dose contém 0,05 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) por mililitro de Tecartus.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão para perfusão.

Dispersão de cor branca a vermelha, transparente a opaca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Linfoma de células do manto

Tecartus é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM) recidivante ou refratário após duas ou mais linhas de terapêutica sistémica, incluindo um inibidor da tirosina cinase de Bruton (*Bruton's tyrosine kinase*, BTK).

Leucemia linfoblástica aguda

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

4.2 Posologia e modo de administração

Tecartus tem de ser administrado num centro de tratamento qualificado por um médico com experiência no tratamento de doenças hematológicas malignas e com formação em administração e na gestão de doentes tratados com Tecartus. Antes da perfusão, tem de haver disponível equipamento de emergência e, pelo menos, uma dose de tocilizumab para utilização no caso de síndrome de libertação de citocinas (SLC). O centro de tratamento qualificado tem de ter acesso a uma dose adicional de tocilizumab no prazo de 8 horas após cada dose anterior. No caso excecional em que tocilizumab não se encontre disponível devido a uma rutura de *stock* descrita no catálogo de ruturas de *stock* da Agência Europeia de Medicamentos, têm que estar disponíveis, antes da perfusão, medidas alternativas apropriadas para o tratamento da SLC em vez de tocilizumab.

Posologia

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

Linfoma de células do manto
O tratamento consiste numa dose única para perfusão que contém uma dispersão para perfusão de células T-CAR positivas viáveis num saco de perfusão. A dose-alvo é de 2×10^6 células T-CAR positivas viáveis por kg de peso corporal (intervalo: $1 \times 10^6 – 2 \times 10^6$ células/kg), com um máximo de 2×10^8 células T-CAR positivas viáveis para doentes com um peso igual ou superior a 100 kg.

Recomenda-se a perfusão de Tecartus 3 a 14 dias após a conclusão da quimioterapia para depleção linfocitária para doentes com LCM. A disponibilidade do tratamento tem de ser confirmada antes de iniciar o regime de depleção linfocitária.

Pré-tratamento (quimioterapia para depleção linfocitária) para doentes com LCM
- Tem de ser administrado, antes da perfusão de Tecartus, um regime de quimioterapia para depleção linfocitária, composto por 500 mg/m² de ciclofosfamida por via intravenosa e 30 mg/m² de fludarabina por via intravenosa. Os dias recomendados são o 5.º, 4.º e 3.º dia anteriores à perfusão de Tecartus.

Leucemia linfoblástica aguda
O tratamento consiste numa dose única para perfusão que contém uma dispersão para perfusão de células T-CAR positivas viáveis num saco de perfusão. A dose-alvo é de 1×10^6 células T-CAR positivas viáveis por kg de peso corporal, com um máximo de 1×10^8 células T-CAR positivas viáveis para doentes com um peso igual ou superior a 100 kg.

Recomenda-se a perfusão de Tecartus 2 a 14 dias após a conclusão da quimioterapia para depleção linfocitária para doentes com LLA. A disponibilidade do tratamento tem de ser confirmada antes de iniciar o regime de depleção linfocitária.

Pré-tratamento (quimioterapia para depleção linfocitária) para doentes com LLA
Tem de ser administrado, antes da perfusão de Tecartus, um regime de quimioterapia para depleção linfocitária, composto por 900 mg/m² de ciclofosfamida por via intravenosa ao longo de 60 minutos. É recomendado que este seja administrado no 2.º dia anterior à perfusão de Tecartus. Tem de ser administrado, antes da perfusão de Tecartus, 25 mg/m² de fludarabina por via intravenosa ao longo de 30 minutos. Os dias recomendados são o 4.º, 3.º e 2.º dia anteriores à perfusão de Tecartus.

Linfoma de células do manto e leucemia linfoblástica aguda

Pré-medicação
- Para minimizar a ocorrência potencial de reações agudas à perfusão, recomenda-se que os doentes sejam pré-medicados com 500 mg a 1000 mg de paracetamol por via oral e com 12,5 mg a 25 mg de difenidramina por via intravenosa ou oral (ou medicamentos equivalentes), cerca de 1 hora antes da perfusão de Tecartus.
- Não é recomendada a utilização profilática de corticosteroides sistémicos (ver secção 4.5).

Monitorização antes da perfusão
- Em alguns grupos de doentes em risco, poderá ser indicado um adiamento da perfusão de Tecartus (ver secção 4.4 - Motivos para adiar o tratamento).

Monitorização após a perfusão
- Os doentes têm de ser monitorizados diariamente durante os primeiros 7 dias após a perfusão para avaliação de sinais e sintomas de potencial SLC, acontecimentos neurológicos e outras toxicidades. Os médicos podem considerar a hospitalização durante os primeiros 7 dias ou quando ocorrerem os primeiros sinais ou sintomas de SLC e/ou acontecimentos neurológicos.
- Decorridos os primeiros 7 dias após a perfusão, o doente deve ser monitorizado de acordo com o critério do médico.
- Os doentes têm de manter-se nas proximidades de um centro de tratamento qualificado durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão.

<u>Populações especiais</u>

Idosos
Não é necessário ajuste posológico em doentes com idade ≥ 65 anos.

Doentes seropositivos para o vírus da hepatite B (VHB), vírus da hepatite C (VHC) ou vírus da imunodeficiência humana (VIH)
Não existe experiência no fabrico de Tecartus para doentes com um teste positivo para o VIH, infeção ativa por VHB ou infeção ativa por VHC. Por conseguinte, a relação benefício-risco ainda não foi estabelecida nesta população.

População pediátrica
A segurança e eficácia de Tecartus em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

<u>Modo de administração</u>

Tecartus destina-se a ser administrado apenas por via intravenosa.

Tecartus não pode ser irradiado. NÃO utilize um filtro de leucodepleção.

Antes da administração, tem de se confirmar que a identidade do doente (ID) corresponde à informação única do doente indicada na cassete e saco de perfusão de Tecartus.

Administração

- Não pode ser utilizado um filtro de leucodepleção.
- Tem de estar disponível tocilizumab e equipamento de emergência antes da perfusão e durante o período de monitorização. No caso excecional em que tocilizumab não se encontre disponível devido a uma rutura de *stock* descrita no catálogo de ruturas de *stock* da Agência Europeia de Medicamentos, têm que estar disponíveis, antes da perfusão, medidas alternativas apropriadas para o tratamento da SLC em vez de tocilizumab.
- Apenas para utilização autóloga, confirme que a ID do doente corresponde aos identificadores do doente indicados no saco de perfusão de Tecartus.
- Assim que a linha tiver sido preparada, perfunda a totalidade do conteúdo do saco de perfusão de Tecartus num período de 30 minutos, por ação da gravidade ou bomba peristáltica.

Para instruções detalhadas de preparação, administração, exposição acidental e eliminação de Tecartus, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

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

Têm de ser tidas em consideração as contraindicações da quimioterapia para depleção linfocitária.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

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

Utilização autóloga

Tecartus destina-se exclusivamente a utilização autóloga e não pode, em circunstância alguma, ser administrado a outros doentes. Antes da perfusão, a identidade do doente tem de corresponder aos identificadores do doente indicados no saco de perfusão e cassete de Tecartus. Não perfunda Tecartus se a informação indicada no rótulo específico do doente da cassete não corresponder à identidade do doente em questão.

Gerais

Têm de ser tidas em consideração as advertências e precauções relativas à quimioterapia para depleção linfocitária.

Razões para adiar o tratamento

Devido aos riscos associados ao tratamento com Tecartus, a perfusão tem de ser adiada se o doente apresentar alguma das seguintes condições:

- Reações adversas graves não resolvidas (em especial reações pulmonares, reações cardíacas ou hipotensão), incluindo as decorrentes de quimioterapias anteriores.
- Infeção ativa não controlada ou doença inflamatória ativa.
- Doença de enxerto contra hospedeiro (DEcH) ativa.

Em alguns casos, o tratamento pode ser adiado após a administração do regime de quimioterapia para depleção linfocitária. Se a perfusão for adiada por mais de 2 semanas após o doente ter recebido a quimioterapia para depleção linfocitária, o regime de quimioterapia para depleção linfocitária tem de ser administrado novamente (ver secção 4.2).

Monitorização após a perfusão

Os doentes têm de ser monitorizados diariamente durante os primeiros 7 dias após a perfusão para avaliação de sinais e sintomas de potencial SLC, acontecimentos neurológicos e outras toxicidades. Os médicos podem considerar a hospitalização durante os primeiros 7 dias ou quando ocorrerem os primeiros sinais ou sintomas de SLC e/ou acontecimentos neurológicos. Decorridos os primeiros 7 dias após a perfusão, o doente deve ser monitorizado de acordo com o critério do médico.

Os doentes têm de manter-se nas proximidades de um centro de tratamento qualificado durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão e procurar imediatamente assistência médica caso ocorram sinais ou sintomas de SLC ou reações adversas neurológicas. Tem de ser considerada a monitorização dos sinais vitais e do funcionamento dos órgãos consoante a gravidade da reação.

Testes serológicos

O rastreio de VHB, VHC e VIH tem de ser realizado antes de se efetuar a colheita das células para o fabrico de Tecartus (ver secção 4.2).

Doação de sangue, órgãos, tecidos e células

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

Linfoma do sistema nervoso central (SNC) ativo

Não existe experiência na utilização deste medicamento em doentes com linfoma do SNC ativo, definido como metástases no cérebro confirmadas por exame imagiológico. Na LLA, doentes assintomáticos que apresentavam, no máximo, doença no SNC de nível 2 (definida como leucócitos < 5/µl no líquido cefalorraquidiano com presença de linfoblastos) sem alterações neurológicas clinicamente evidentes foram tratados com Tecartus; no entanto, os dados são limitados nesta população. Por conseguinte, a relação benefício-risco de Tecartus não foi estabelecida nestas populações.

Doenças concomitantes

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

Síndrome de libertação de citocinas

Quase todos os doentes apresentaram algum grau de SLC. A ocorrência de SLC grave, que pode ser fatal, foi observada com Tecartus, com tempo mediano até ao início de 3 dias (intervalo: 1 a 13 dias). Os doentes têm de ser cuidadosamente monitorizados quanto a sinais ou sintomas destes acontecimentos, tais como febre alta, hipotensão, hipoxia, arrepios, taquicardia e cefaleia (ver secção 4.8). A SLC deve ser gerida segundo o critério do médico, com base na manifestação clínica do doente e de acordo com o algoritmo de gestão da SLC indicado na Tabela 1.

O diagnóstico de SLC requer a exclusão de causas alternativas de resposta inflamatória sistémica, incluindo infeção.

Gestão da síndrome de libertação de citocinas associada a Tecartus
Tem de haver disponível no centro para administração, pelo menos, uma dose de tocilizumab, um inibidor do recetor da interleucina 6 (IL-6), por doente antes da perfusão de Tecartus. O centro de tratamento qualificado tem de ter acesso a uma dose adicional de tocilizumab no prazo de 8 horas após cada dose anterior. No caso excecional em que tocilizumab não se se encontre disponível devido a uma rutura de *stock* descrita no catálogo de ruturas de *stock* da Agência Europeia de Medicamentos, o

centro de tratamento tem que ter acesso a medidas alternativas apropriadas para o tratamento de SLC em vez de tocilizumab.

Foram desenvolvidos algoritmos de tratamento para a melhoria de alguns dos sintomas de SLC experienciados por doentes tratados com Tecartus. Estes incluem a utilização de tocilizumab ou tocilizumab e corticosteroides, tal como resumido na Tabela 1. Os doentes que tiverem SLC de Grau 2 ou superior (p. ex., hipotensão, ausência de resposta a fluidos ou hipoxia que requer oxigenação suplementar) têm de ser monitorizados por telemetria cardíaca e oximetria de pulso contínuas. Nos doentes que tiverem SLC grave, considere realizar um ecocardiograma para avaliar a função cardíaca. Nos casos de SLC grave ou potencialmente fatal, considere terapêutica de suporte em cuidados intensivos.

É conhecida a associação entre a SLC e a insuficiência orgânica (p. ex., insuficiência hepática, renal, cardíaca e pulmonar). Além disso, a SLC pode levar ao agravamento de patologias orgânicas subjacentes. Os doentes com disfunção cardíaca clinicamente significativa têm de ser geridos seguindo a abordagem padrão de cuidados ao doente crítico e devem ser consideradas medidas como a ecocardiografia. Em alguns casos, a síndrome de ativação macrofágica (SAM) ou linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) podem ocorrer em contexto da SLC.

Em doentes com SLC grave ou que não responde ao tratamento, deve ser considerada a avaliação de linfo-histiocitose hemofagocítica/síndrome de ativação macrofágica (LHH/SAM).

Tecartus continua a expandir-se e persiste após a administração de tocilizumab e corticosteroides. Os antagonistas do fator de necrose tumoral (TNF) não são recomendados para o tratamento da SLC associada ao Tecartus.

Tabela 1 Classificação de SLC e orientações de gestão

Grau de SLC *(a)*	**Tocilizumab**	**Corticosteroides**
Grau 1 Os sintomas requerem apenas o tratamento sintomático (p. ex. febre, náuseas, fadiga, cefaleia, mialgia, mal-estar geral).	Caso não existam melhorias após 24 horas, administrar 8 mg/kg de tocilizumab por via intravenosa durante 1 hora (não exceder 800 mg).	N/A
Grau 2 Os sintomas requerem e respondem a uma intervenção moderada. Necessidade de oxigénio inferior a 40% de concentração de oxigénio inalado (FiO_2) ou hipotensão que responde a fluidos ou a dose baixa de um vasopressor ou toxicidade orgânica de Grau 2 *(b)*.	Administrar 8 mg/kg de tocilizumab *(c)* por via intravenosa durante 1 hora (não exceder 800 mg). Repetir a administração de tocilizumab a cada 8 horas, conforme necessário, na ausência de resposta a fluidos intravenosos ou ao aumento de oxigénio suplementar. Limitar a um máximo de 3 doses num período de 24 horas; total máximo de 4 doses, caso não existam melhorias clínicas dos sinais e sintomas de SLC ou, caso não haja resposta à segunda dose ou a doses subsequentes de tocilizumab, considerar medidas alternativas para o tratamento de SLC. Se ocorrer melhoria, parar a administração de tocilizumab.	Se não ocorrerem melhorias 24 horas após o início de tocilizumab, gerir conforme Grau 3. Se ocorrer melhoria, efetuar a redução gradual dos corticosteroides e gerir conforme Grau 1.

Grau de SLC *(a)*	Tocilizumab	Corticosteroides
Grau 3 Os sintomas requerem e respondem a uma intervenção agressiva. Necessidade de oxigénio igual ou superior a 40% de FiO_2 ou hipotensão a necessitar de dose elevada/vários vasopressores ou toxicidade orgânica de Grau 3 ou aumento das transaminases de Grau 4.	Conforme Grau 2	Administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por via intravenosa duas vezes ao dia ou o equivalente de dexametasona (p. ex. 10 mg por via intravenosa a cada 6 horas) até que o acontecimento seja de Grau 1 e, depois, efetuar a redução gradual dos corticosteroides. Se ocorrer melhoria, tratar como Grau 2. Se não melhorar, tratar como Grau 4.
Grau 4 Sintomas potencialmente fatais. Necessidade de ventilação mecânica ou hemodiálise veno-venosa contínua ou toxicidade orgânica de Grau 4 (excluindo aumento das transaminases).	Conforme Grau 2	Administrar 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa por dia durante 3 dias. Se ocorrer melhoria, efetuar a redução gradual dos corticosteroides e tratar como Grau 3. Se não ocorrer melhoria, considerar a utilização de imunossupressores alternativos.

N/A = não disponível/não aplicável
(a) Lee *et al.* 2014.
(b) Consultar a Tabela 2 para a gestão de reações adversas neurológicas.
(c) Consultar o resumo das características do medicamento de tocilizumab para mais informações.

Reações adversas neurológicas

Foram observadas reações adversas neurológicas graves, também conhecidas como síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS), em doentes tratados com Tecartus, que podiam ser fatais ou potencialmente fatais. O tempo mediano até ao início foi de 7 dias (intervalo: 1 a 262 dias) após a perfusão de Tecartus (ver secção 4.8).

Os doentes que tiverem toxicidade neurológica/ICANS de Grau 2 ou superior têm de ser monitorizados por telemetria cardíaca e oximetria de pulso contínuas. Administre terapêutica de suporte intensiva nos casos de toxicidade neurológica/ICANS grave ou potencialmente fatal. Deve ser considerada a administração de anticonvulsivantes não sedativos, conforme clinicamente indicado para reações adversas de Grau 2 ou superior. Foram desenvolvidos algoritmos de tratamento para a melhoria das reações adversas neurológicas apresentadas por doentes tratados com Tecartus. Estes incluem a utilização de tocilizumab (se SLC concomitante) e/ou corticosteroides para reações adversas neurológicas moderadas, graves ou potencialmente fatais, tal como resumido na Tabela 2.

Tabela 2 Classificação de reação adversa neurológica/ICANS e orientações de gestão

Classificação	SLC concomitante	Sem SLC concomitante
Grau 2	Administrar tocilizumab de acordo com a Tabela 1 para a gestão de SLC de Grau 2. Se não ocorrer melhoria no período de 24 horas após o início de tocilizumab, administrar 10 mg de dexametasona por via intravenosa a cada 6 horas até que o acontecimento seja de Grau 1 ou inferior e, depois, efetuar a redução gradual dos corticosteroides. Se ocorrer melhoria, parar a administração de tocilizumab. Se não ocorrer melhoria, tratar conforme o Grau 3.	Administrar 10 mg de dexametasona por via intravenosa a cada 6 horas até que o acontecimento seja de Grau 1 ou inferior. Se ocorrer melhoria, efetuar a redução gradual dos corticosteroides.
	Considerar a administração de anticonvulsivantes não sedativos (p. ex. levetiracetam) para profilaxia de convulsões.	
Grau 3	Administrar tocilizumab de acordo com a Tabela 1 para a gestão de SLC de Grau 2. Em adição, administrar 10 mg de dexametasona por via intravenosa com a primeira dose de tocilizumab e repetir a dose a cada 6 horas. Continuar a administração de dexametasona até que o acontecimento seja de Grau 1 ou inferior e, depois, efetuar a redução gradual dos corticosteroides. Se ocorrer melhoria, parar a administração de tocilizumab e tratar conforme o Grau 2. Se ainda assim não ocorrer melhoria, tratar conforme o Grau 4.	Administrar 10 mg de dexametasona por via intravenosa a cada 6 horas. Continuar a administração de dexametasona até que o acontecimento seja de Grau 1 ou inferior e, depois, efetuar a redução gradual dos corticosteroides. Se não melhorar, tratar como Grau 4.
	Considerar a administração de anticonvulsivantes não sedativos (p. ex. levetiracetam) para profilaxia de convulsões.	
Grau 4	Administrar tocilizumab de acordo com a Tabela 1 para a gestão de SLC de Grau 2. Administrar 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa por dia com a primeira dose de tocilizumab e continuar a administração de 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa por dia durante mais 2 dias. Se ocorrer melhoria, tratar conforme o Grau 3. Se não ocorrer melhoria, considerar a utilização de imunossupressores alternativos.	Administrar 1000 mg de metilprednisolona por via intravenosa por dia durante 3 dias. Se ocorrer melhoria, tratar conforme o Grau 3. Se não ocorrer melhoria, considerar a utilização de imunossupressores alternativos.
	Considerar a administração de anticonvulsivantes não sedativos (p. ex. levetiracetam) para profilaxia de convulsões.	

<u>Infeções e neutropenia febril</u>

Foram observadas muito frequentemente infeções graves, que podiam ser potencialmente fatais, em doentes tratados com Tecartus (ver secção 4.8).

Os doentes têm de ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção antes, durante e após a perfusão, e tratados de forma apropriada. Têm de ser administrados antibióticos profiláticos de acordo com as orientações padrão da instituição.

Foi observada neutropenia febril em doentes após a perfusão com Tecartus (ver secção 4.8) e pode ocorrer concomitantemente com SLC. No caso de neutropenia febril, avalie se existe infeção e trate

com antibióticos de largo espetro, fluidos e outros cuidados de suporte conforme clinicamente indicado.

Em doentes imunodeprimidos, foram notificados casos de infeções oportunistas potencialmente fatais e fatais, incluindo infeções fúngicas disseminadas e reativação viral (p. ex., HHV-6 e leucoencefalopatia multifocal progressiva). Deve ser considerada a possibilidade destas infeções em doentes com acontecimentos neurológicos e têm de ser realizadas avaliações diagnósticas apropriadas.

Reativação viral

Em doentes tratados com medicamentos direcionados contra as células B, pode ocorrer a reativação viral, p. ex. do vírus da hepatite B (VHB), podendo levar a hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte.

Citopenias prolongadas

Os doentes podem apresentar citopenias durante várias semanas após a quimioterapia para depleção linfocitária e a perfusão de Tecartus, tendo estas de ser geridas de acordo com as orientações padrão. Ocorreram muito frequentemente citopenias prolongadas de Grau 3 ou superior após a perfusão de Tecartus, incluindo trombocitopenia, neutropenia e anemia (ver secção 4.8). As contagens de células sanguíneas dos doentes têm de ser monitorizadas após a perfusão de Tecartus.

Hipogamaglobulinemia

Pode ocorrer aplasia das células B, originando hipogamaglobulinemia, em doentes tratados com Tecartus. Observou-se muito frequentemente a ocorrência de hipogamaglobulinemia em doentes tratados com Tecartus (ver secção 4.8). A hipogamaglobulinemia predispõe a ocorrência de infeções nos doentes. Os níveis de imunoglobulina têm de ser monitorizados após o tratamento com Tecartus e geridos utilizando medidas preventivas de infeção, antibióticos profiláticos e terapêutica de substituição de imunoglobulina no caso de infeções recorrentes, de acordo com as orientações padrão.

Reações de hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia, podem dever-se ao DMSO ou à gentamicina residual presente em Tecartus.

Neoplasias malignas secundárias, incluindo com origem em células T

Os doentes tratados com Tecartus podem desenvolver neoplasias malignas secundárias. Foram notificadas neoplasias malignas de células T após o tratamento de neoplasias hematológicas malignas com uma terapia com células T-CAR dirigida a BCMA ou CD19. Foram notificadas neoplasias malignas de células T, incluindo neoplasias malignas CAR positivas, no prazo de semanas e até vários anos após a administração de uma terapia com células T-CAR dirigida a CD19 ou BCMA. Registaram-se resultados fatais. Os doentes têm de ser monitorizados ao longo da vida quanto ao aparecimento de neoplasias malignas secundárias. No caso de ocorrência de uma neoplasia maligna secundária, contacte a empresa para obter instruções sobre a recolha de amostras do doente para a realização de testes.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

Tem sido ocasionalmente observada SLT, que pode ser grave. Para minimizar o risco de SLT, os doentes com níveis elevados de ácido úrico ou com carga tumoral elevada devem ser tratados com alopurinol, ou com uma profilaxia alternativa, antes da perfusão com Tecartus. Os sinais e sintomas de SLT têm de ser monitorizados e os acontecimentos geridos de acordo com as orientações padrão.

Transplante prévio de células estaminais (DEcH)

Não é recomendada a administração do tratamento nos doentes submetidos a transplante de células estaminais alogénico e que apresentem DEcH ativa aguda ou crónica devido ao potencial risco de agravamento da DEcH associada a Tecartus.

Tratamento prévio com terapêutica anti-CD19

Tecartus não é recomendado se os doentes tiverem uma recidiva com doença CD19 negativa após a terapêutica anti-CD19 prévia.

Leucemia linfoblástica aguda CD19 negativa
Tecartus não é recomendado para doentes que têm doença CD19 negativa ou um estado CD19 não confirmado.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém 300 mg de sódio por perfusão, equivalente a 15% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Seguimento a longo prazo
É esperado que os doentes sejam incluídos num registo, para melhor compreensão da segurança e da eficácia a longo prazo de Tecartus.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com Tecartus.

A utilização profilática de corticosteroides sistémicos pode interferir com a atividade de Tecartus. Assim, não é recomendada a utilização profilática de corticosteroides sistémicos antes da perfusão (ver secção 4.2).

A administração de corticosteroides, de acordo com as orientações de gestão da toxicidade, não influencia a expansão e persistência das células T-CAR.

Vacinas vivas

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

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção em homens e mulheres

Tem de ser verificado o estado de gravidez das mulheres com potencial para engravidar antes de iniciar o tratamento com Tecartus.

Consulte as informações de prescrição da quimioterapia para depleção linfocitária para obter informações sobre a necessidade de métodos contracetivos eficazes em doentes a receber quimioterapia para depleção linfocitária.

Os dados de exposição são insuficientes para fornecer uma recomendação sobre a duração da contraceção após o tratamento com Tecartus.

Gravidez

Não existem dados disponíveis sobre a utilização de Tecartus em mulheres grávidas. Não foram realizados estudos em animais de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento embriofetal com Tecartus para avaliar se este poderá provocar lesões fetais quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 5.3).

Desconhece-se se Tecartus 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 de células B. Deste modo, não se recomenda a administração de Tecartus em mulheres grávidas nem em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contracetivos. As mulheres grávidas têm de ser informadas sobre os potenciais riscos para o feto. Uma gravidez após o tratamento com Tecartus tem de ser discutida com o médico assistente.

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

Amamentação

Desconhece-se se Tecartus é excretado no leite humano ou transferido para a criança amamentada. As mulheres a amamentar têm de ser informadas do risco potencial para a criança amamentada.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados clínicos sobre o efeito de Tecartus na fertilidade. Os efeitos sobre a fertilidade feminina e masculina não foram avaliados em estudos com animais.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

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

Devido ao potencial de acontecimentos neurológicos, incluindo alteração do estado mental ou convulsões, os doentes não podem conduzir ou operar máquinas pesadas ou potencialmente perigosas durante, pelo menos, 8 semanas após a perfusão ou até resolução das reações adversas neurológicas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Linfoma de células do manto
Os dados de segurança descritos nesta secção refletem a exposição a Tecartus no ZUMA−2, um estudo de Fase 2 no qual 82 doentes com LCM refratário/recidivante receberam uma dose única de células T-CAR positivas viáveis (2×10^6 ou $0,5 \times 10^6$ células T-CAR anti-CD19/kg) com base numa dose calculada com recurso ao peso do doente.

As reações adversas mais significativas e frequentemente observadas foram a SLC (91%), infeções (55%) e encefalopatia (51%).

Ocorreram reações adversas graves em 56% dos doentes. As reações adversas graves mais frequentes incluíram: encefalopatia (26%), infeções (28%) e síndrome de libertação de citocinas (15%).

Foram notificadas reações adversas de Grau 3 ou superior em 67% dos doentes. As reações adversas não hematológicas de Grau 3 ou superior mais frequentes incluíram: infeções (34%) e encefalopatia (24%). As reações adversas hematológicas de Grau 3 ou superior mais frequentes incluíram: neutropenia (99%), leucopenia (98%), linfopenia (96%), trombocitopenia (65%) e anemia (56%).

Leucemia linfoblástica aguda
Os dados de segurança descritos nesta secção refletem a exposição a Tecartus no ZUMA-3, um estudo de Fase 1/2 no qual 100 doentes com LLA de células B precursoras recidivante ou refratária receberam uma dose única de células T-CAR positivas viáveis ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 ou 2×10^6 células T-CAR anti-CD19/kg) com base numa dose calculada com recurso ao peso do doente.

As reações adversas mais significativas e frequentemente observadas foram SLC (91%), encefalopatia (57%) e infeções (41%).

Ocorreram reações adversas graves em 70% dos doentes. As reações adversas graves mais frequentes incluíram: SLC (25%), infeções (22%) e encefalopatia (21%).

Foram notificadas reações adversas de Grau 3 ou superior em 76% dos doentes. As reações adversas não hematológicas de Grau 3 ou superior mais frequentes incluíram: infeções (27%), SLC (25%) e encefalopatia (22%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas descritas nesta secção foram identificadas num total de 182 doentes expostos a Tecartus em dois estudos clínicos principais multicêntricos: ZUMA−2 (n = 82) e ZUMA-3 (n = 100). Estas reações são apresentadas por classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100, < 1/10). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 3 Reações adversas medicamentosas identificadas com Tecartus

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	**Frequência**	**Reações adversas**
Infeções e infestações		
	Muito frequentes	Infeções por agente patogénico não especificado Infeções bacterianas Infeções fúngicas Infeções virais
Doenças do sangue e do sistema linfático		
	Muito frequentes	Leucopenia[a] Neutropenia[a] Linfopenia[a] Trombocitopenia[a] Anemia[a] Neutropenia febril
	Frequentes	Coagulopatia
Doenças do sistema imunitário		
	Muito frequentes	Síndrome de libertação de citocinas[b] Hipogamaglobulinemia
	Frequentes	Hipersensibilidade Linfo-histiocitose hemofagocítica
Doenças do metabolismo e nutrição		
	Muito frequentes	Hipofosfatemia[a] Diminuição do apetite Hipomagnesemia Hiperglicemia[a]
	Frequentes	Hipoalbuminemia[a] Desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico		
	Muito frequentes	Delírio Ansiedade Insónia

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	Frequência	Reações adversas
Doenças do sistema nervoso		
	Muito frequentes	Encefalopatia Tremor Cefaleia Síndrome de neurotoxicidade associada a células efetoras imunitárias (ICANS[b,c]) Afasia Tonturas Neuropatia
	Frequentes	Convulsão Ataxia Pressão intracraniana aumentada
Cardiopatias		
	Muito frequentes	Taquicardias Bradicardias
	Frequentes	Arritmias não ventriculares
Vasculopatias		
	Muito frequentes	Hipotensão Hipertensão Hemorragia
	Frequentes	Trombose
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
	Muito frequentes	Tosse Dispneia Derrame pleural Hipoxia
	Frequentes	Insuficiência respiratória Edema pulmonar
Doenças gastrointestinais		
	Muito frequentes	Náuseas Diarreia Obstipação Dor abdominal Vómitos Dor na boca
	Frequentes	Boca seca Disfagia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
	Muito frequentes	Erupção cutânea Anomalia da pele
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
	Muito frequentes	Dor musculosquelética Disfunção motora
Doenças renais e urinárias		
	Muito frequentes	Insuficiência renal
	Frequentes	Débito urinário diminuído
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
	Muito frequentes	Edema Fadiga Pirexia Dor Arrepios
	Frequentes	Reação relacionada com a perfusão
Afeções oculares		
	Frequentes	Insuficiência visual

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	Frequência	Reações adversas
Exames complementares de diagnóstico		
	Muito frequentes	Alanina aminotransferase aumentada[a] Ácido úrico no sangue aumentado[a] Aspartato aminotransferase aumentada[a] Hipocalcemia[a] Hiponatremia[a] Bilirrubina direta aumentada[a] Hipocaliemia[a]
	Frequentes	Bilirrubina aumentada[a]
Apenas estão incluídas na Tabela 3 as citopenias que resultaram em (i) novas sequelas ou agravamento clínico das mesmas ou (ii) que necessitaram de terapêutica ou (iii) ajuste da terapêutica atual. a Frequência baseada no parâmetro laboratorial de Grau 3 ou superior. b Ver secção Descrição de reações adversas selecionadas. c A frequência de ICANS foi calculada a partir de acontecimentos notificados na fase pós-comercialização. Limite dos dados do estudo ZUMA-2: 24 de julho de 2021; limite dos dados do estudo ZUMA-3: 23 de julho de 2021		

Descrição de reações adversas selecionadas provenientes dos estudos ZUMA−2 e ZUMA−3 (n = 182) e de notificações pós-comercialização

Síndrome de libertação de citocinas
Observou-se a SLC em 91% dos doentes. Vinte por cento (20%) dos doentes apresentaram SLC de Grau 3 ou superior (grave ou potencialmente fatal). O tempo mediano até ao início foi de 3 dias (intervalo: 1 a 13 dias) e a duração mediana foi de 9 dias (intervalo: 1 a 63 dias). Noventa e sete por cento (97%) dos doentes recuperaram da SLC.

Os sinais ou sintomas mais frequentes associados a SLC, em doentes que apresentaram SLC, incluíram: pirexia (94%), hipotensão (64%), hipoxia (32%), arrepios (31%), taquicardia (27%), taquicardia sinusal (23%), cefaleia (22%), fadiga (16%) e náuseas (13%). As reações adversas graves que podem estar associadas a SLC incluíram: hipotensão (22%), pirexia (15%), hipoxia (9%), taquicardia (3%), dispneia (2%) e taquicardia sinusal (2%). Ver a secção 4.4 para orientações de monitorização e gestão.

Reações adversas e acontecimentos neurológicos
Observou-se a ocorrência de reações adversas neurológicas em 69% dos doentes. Trinta e dois por cento (32%) dos doentes apresentaram reações adversas de Grau 3 ou superior (graves ou potencialmente fatais). O tempo mediano até ao início foi de 7 dias (intervalo: 1 a 262 dias). Os acontecimentos neurológicos foram resolvidos em 113 de 125 doentes (90,4%) com uma duração mediana de 12 dias (intervalo: 1 a 708 dias). Três doentes apresentavam reações adversas neurológicas em curso no momento da morte, incluindo um doente para o qual foi notificada a ocorrência de encefalopatia grave e outro doente para o qual foi notificada a ocorrência de estado confusional grave. Os restantes acontecimentos neurológicos não resolvidos foram de Grau 2. Noventa e três por cento de todos os doentes tratados apresentaram o primeiro acontecimento neurológico ou de SLC nos primeiros 7 dias após a perfusão de Tecartus.

As reações adversas neurológicas mais frequentes, incluindo ICANS, representaram tremor (32%), estado confusional (27%), encefalopatia (27%), afasia (21%) e agitação (11%). Ocorreram reações adversas graves incluindo encefalopatia (15%), afasia (6%), estado confusional (5%) e casos graves de edema cerebral que se podiam tornar fatais em doentes tratados com Tecartus. Ver a secção 4.4 para orientações de monitorização e gestão.

Neutropenia febril e infeções
Foi observada neutropenia febril em 12% dos doentes após a perfusão com Tecartus. Observou-se a ocorrência de infeções em 87 dos 182 doentes tratados com Tecartus nos estudos ZUMA−2 e ZUMA-3. Ocorreram infeções de Grau 3 ou superior (graves, potencialmente fatais ou fatais) em 30% dos doentes, incluindo infeções por agentes patogénicos não especificados, bacterianos, fúngicos e virais

em 23%, 8%, 2% e 4% dos doentes, respetivamente. Ver a secção 4.4 para orientações de monitorização e gestão.

Citopenias prolongadas
A ocorrência de citopenias após a administração de quimioterapia para depleção linfocitária prévia e o tratamento com Tecartus é muito frequente.

Observou-se a ocorrência de citopenias de Grau 3 ou superior prolongadas (presente no dia 30 ou após ou com início no dia 30 ou após) em 48% dos doentes, que incluiu neutropenia (34%), trombocitopenia (27%) e anemia (15%). Ver a secção 4.4 para orientações de gestão.

Hipogamaglobulinemia
Observou-se a ocorrência de hipogamaglobulinemia em 12% dos doentes. Ocorreu hipogamaglobulinemia de Grau 3 ou superior em 1% dos doentes. Ver a secção 4.4 para orientações de gestão.

Imunogenicidade

A imunogenicidade de Tecartus foi avaliada utilizando um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) para a deteção de anticorpos de ligação contra FMC63, o anticorpo que origina o CAR anti-CD19. Até à data, não foi observada imunogenicidade de anticorpos às células T-CAR anti-CD19 em doentes com LCM. Com base num rastreio inicial, 17 doentes no estudo ZUMA-2 em qualquer ponto temporal testaram positivo para anticorpos; contudo, um ensaio ortogonal de confirmação em células demonstrou que todos os 17 doentes no ZUMA-2 eram negativos para anticorpos em todos os pontos temporais analisados. Com base num rastreio inicial, 16 doentes no estudo ZUMA-3 testaram positivo para anticorpos em qualquer ponto temporal. Entre os doentes com amostras avaliáveis para testes de confirmação, foi confirmado que dois doentes eram positivos para anticorpos após o tratamento. Um dos dois doentes teve um resultado de anticorpos positivo confirmado no mês 6. O segundo doente teve um resultado de anticorpos positivo confirmado no dia 28 do re-tratamento e no mês 3. Não existe evidência de que a cinética da expansão inicial, a função das células T-CAR e a persistência do Tecartus, bem como a segurança ou a efetividade de Tecartus, se tenham alterado nestes doentes.

Neoplasias malignas secundárias

Ocorreram casos do(s) seguinte(s) efeito(s) adverso(s) notificado(s) após o tratamento com outros medicamentos que contêm células T-CAR, que também podem ocorrer após o tratamento com Tecartus: neoplasia maligna secundária com origem em 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

Não existem dados relacionados com os sinais de sobredosagem com Tecartus.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes antineoplásicos, terapêutica genética e celular antineoplásica; código ATC: L01XL06.

Mecanismo de ação

Tecartus, um medicamento de imunoterapia com células T autólogas geneticamente modificadas direcionadas para o CD19, liga-se às células que expressem o CD19 (células tumorais e células B normais). Após a interação das células T-CAR anti-CD19 com as células-alvo que expressem o CD19, o domínio coestimulador CD28 e o domínio sinalizador CD3-zeta ativam cascatas de sinalização a jusante que levam à ativação e proliferação de células T e à aquisição de funções efetoras e à secreção de citocinas e quimiocinas inflamatórias. Esta sequência de acontecimentos causa a morte das células com expressão de CD19.

Efeitos farmacodinâmicos

Em ambos os estudos ZUMA-2 e ZUMA-3, após a perfusão de Tecartus, foram avaliadas as respostas farmacodinâmicas durante um período de 4 semanas através da medição da elevação transitória dos níveis de citocinas, quimiocinas e outras moléculas no sangue. Foram analisados os níveis de citocinas e quimiocinas, tais como IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF-α, interferão gama (IFN-γ) e recetor IL-2 alfa. A elevação máxima foi observada geralmente nos primeiros 8 dias após a perfusão, e os níveis regressaram geralmente aos valores basais no prazo de 28 dias.

Devido aos efeitos *on target, off-tumour* de Tecartus, poderá ocorrer um período de aplasia de células B após o tratamento.

As análises translacionais realizadas para identificar associações entre os níveis de citocinas e a incidência de SLC ou acontecimentos neurológicos demonstraram que níveis mais elevados (valor máximo e AUC a 1 mês) de múltiplos analitos séricos, incluindo IL-6, IL-10 e TNF-α, foram associados com a ocorrência de reações adversas neurológicas de Grau 3 ou superior e de SLC de Grau 3 ou superior.

Eficácia e segurança clínicas

LCM recidivante ou refratário: ZUMA-2
A eficácia e segurança de Tecartus em doentes adultos com LCM recidivante ou refratário, tratados previamente com quimioterapia contendo antraciclina ou bendamustina, um anticorpo anti-CD20 e um inibidor da BTK (ibrutinib ou acalabrutinib), foram avaliadas num estudo de fase 2 aberto, multicêntrico e de braço único. Os doentes elegíveis também apresentavam progressão da doença após o último regime ou doença refratária em resposta à terapêutica mais recente. Os doentes com infeções ativas ou graves, história prévia de transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) alogénico, células malignas detetáveis no líquido cefalorraquidiano ou metástases cerebrais, e quaisquer antecedentes de linfoma ou doenças do SNC eram inelegíveis. No estudo ZUMA-2, foram incluídos no total 74 doentes (ou seja, submetidos a leucaferese) e 68 destes doentes foram tratados com Tecartus. Três doentes não receberam Tecartus devido a falha no fabrico do medicamento. Dois outros doentes não foram tratados devido a progressão da doença (morte) após a leucaferese. Um doente não foi tratado com Tecartus após a administração da quimioterapia para depleção linfocitária devido a fibrilhação auricular ativa em curso. O conjunto de análise completo (CAC) foi definido como todos os doentes submetidos a leucaferese. A Tabela 4 apresenta um resumo das características basais dos doentes.

Tabela 4 Resumo das caraterísticas basais do estudo ZUMA-2

Categoria	**Todos submetidos a leucaferese (CAC) (N = 74)**
Idade (anos)	
Mediana (mín.; máx.)	65 (38; 79)
≥ 65	58%
Sexo masculino	84%
Mediana do número de terapêuticas prévias (mín.; máx.)	3 (1; 5)

Categoria	Todos submetidos a leucaferese (CAC) (N = 74)
Subgrupo de doentes com doença recidivante/refratária	
Recidivante após TCEA	42%
Refratário à última terapêutica para LCM	39%
Recidivante após a última terapêutica para LCM	19%
Doentes com estádio de doença IV	86%
Doentes com envolvimento da medula óssea	51%
Caracterização morfológica	
LCM clássico	54%
LCM blastoide	26%
Outra	1%
Desconhecido	19%
Recebeu terapêutica de ponte (bridging therapy)	
Sim	38%
Não	62%
Ki-67 (IHQ) por laboratório central	
N	49
Mediana	65%
TCEA, transplante de células estaminais autólogo; IHQ, imuno-histoquímica; máx., valor máximo; LCM, linfoma de células do manto; mín., valor mínimo.	

Tecartus foi administrado aos doentes como perfusão intravenosa única na dose-alvo de 2×10^6 células T-CAR anti-CD19/kg (dose máxima permitida: 2×10^8 células) após regime de quimioterapia para depleção linfocitária com 500 mg/m² de ciclofosfamida por via intravenosa e 30 mg/m² de fludarabina por via intravenosa, ambas administradas no 5.º, 4.º e 3.º dia anteriores à administração do tratamento. Foi permitida terapêutica de ponte (*bridging therapy*) entre a leucaferese e a quimioterapia para depleção linfocitária para controlar a carga da doença.

Para os doentes tratados com Tecartus, o tempo mediano desde a leucaferese até à libertação do medicamento foi de 13 dias (intervalo: 9 a 20 dias) e o tempo mediano desde a leucaferese até à perfusão de Tecartus foi de 27 dias (intervalo: 19 a 74 dias, excetuando um valor atípico (*outlier*) de 134 dias). A dose mediana foi de $2{,}0 \times 10^6$ células T-CAR anti-CD19/kg. Todos os doentes receberam uma perfusão de Tecartus no dia 0 e estiveram hospitalizados, no mínimo, até ao dia 7.

O critério de avaliação primário foi a taxa de resposta objetiva (TRO), determinada segundo os critérios de Lugano de 2014, avaliada por uma comissão de revisão independente. Os critérios de avaliação secundários incluíram a duração da resposta (DR), a sobrevivência global (SG), a sobrevivência livre de progressão (SLP) e a gravidade dos acontecimentos adversos.

Para a análise primária, foi definido *a priori* o conjunto de análise composto pelos primeiros 60 doentes tratados com Tecartus que foram avaliados quanto à resposta aos 6 meses após a avaliação da doença na semana 4 (após a perfusão de Tecartus). Neste conjunto de análise de 60 doentes, a TRO foi de 93% com uma taxa de remissão completa (RC) de 67%. A TRO foi significativamente mais elevada do que a taxa de controlo histórica pré-especificada de 25% com um nível de significância unilateral de 0,025 ($p < 0{,}0001$).

As análises de eficácia atualizadas com um seguimento aos 24 meses foram realizadas utilizando o conjunto de análise de intenção de tratar modificado (ITTm), composto por 68 doentes tratados com Tecartus. Na análise de seguimento aos 24 meses, a TRO e a taxa de RC nos 68 doentes do conjunto de análise ITTm foram de 91% e 68%, respetivamente.

Os resultados no CAC para ambas as análises primária e de seguimento aos 24 meses são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5 Resumo dos resultados de eficácia do estudo ZUMA-2

Categoria	Todos submetidos a leucaferese[a] (CAC) (N = 74)	
	Análise primária	**Seguimento aos 24 meses**
Taxa de resposta objetiva (TRO), n (%) [IC de 95%]	**62 (84%)** [73,4; 91,3]	**62 (84%)** [73,4; 91,3]
RC n (%) [IC de 95%]	44 (59%) [47,4; 70,7]	46 (62%) [50,1; 73,2]
RP n (%) [IC de 95%]	18 (24%) [15,1; 35,7]	16 (22%) [12,9; 32,7]
Duração da resposta (DR)[b]		
Mediana em meses [IC de 95%]	NA [10,4; NE]	28,2 (13,5; 47,1)
Intervalo[c] em meses	0,0+; 35,0+	0,0+; 53,0+
Respostas em curso, RC+RP, RC, n (%)[d]	32 (43%); 30 (41%)	25 (34%); 25 (34%)
Sobrevivência livre de progressão		
Mediana, meses [IC de 95%]	16,2 [9,9; NE]	24,0 (10,1; 48,2)

IC, intervalo de confiança; RC, remissão completa; CAC, conjunto de análise completo; NE, não estimável; NA, não alcançado; RP, remissão parcial.

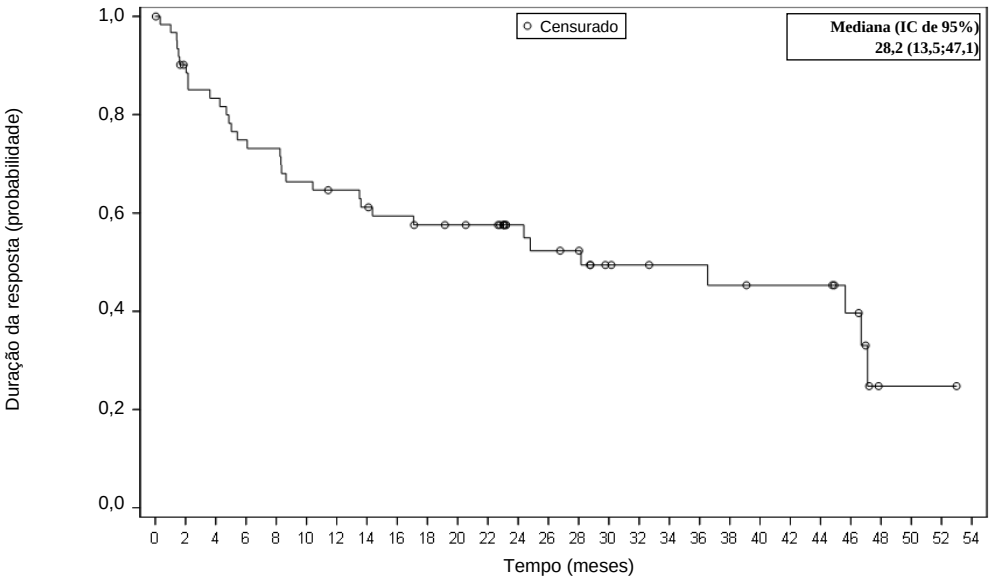
a Dos 74 doentes que foram incluídos (ou seja, submetidos a leucaferese), 69 doentes receberam quimioterapia para depleção linfocitária e 68 receberam Tecartus.

b Entre todos os doentes respondedores. A DR é medida desde a data da primeira resposta objetiva até à data da progressão ou morte.

c Um sinal + indica um valor censurado.

d Na data limite dos dados. As percentagens são calculadas utilizando o número total de doentes no conjunto de análise como denominador.

Figura 1 Kaplan-Meier da DR no CAC



<u>População pediátrica</u>

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

LLA de células B precursoras recidivante ou refratária: ZUMA-3

Um estudo de fase 2, aberto e multicêntrico, avaliou a eficácia e a segurança de Tecartus em doentes adultos com LLA de células B precursoras recidivante ou refratária. A recidiva ou refratoriedade foram definidas como um dos seguintes: refratoriedade primária, primeira recidiva após uma remissão

de duração ≤ 12 meses; recidiva ou refratoriedade após terapêutica de segunda linha ou posterior; recidiva ou refratoriedade após transplante de células estaminais alogénico (TCE-alo) (desde que o transplante tenha ocorrido ≥ 100 dias antes da inclusão e que não tenham sido tomados medicamentos imunossupressores dentro de um período ≤ 4 semanas antes da inclusão). O estudo excluiu doentes com infeções ativas ou graves, doença do enxerto contra hospedeiro ativa e qualquer história de doenças do SNC. Os doentes com doença no SNC de nível 2 sem alterações neurológicas clinicamente evidentes eram elegíveis. Na fase 2 do estudo ZUMA-3, foram incluídos no total 71 doentes (ou seja, submetidos a leucaferese) e 55 doentes foram tratados com Tecartus. Seis doentes não receberam Tecartus devido a falha no fabrico do medicamento. Oito outros doentes não foram tratados, primariamente devido a AA após a leucaferese. Dois doentes que foram submetidos a leucaferese e receberam quimioterapia para depleção linfocitária não foram tratados com Tecartus; um doente apresentou bacteremia e febre neutropénica e o outro doente não cumpriu os critérios de elegibilidade após a quimioterapia para depleção linfocitária. O CAC incluiu todos os doentes que foram submetidos a leucaferese e o conjunto de análise de intenção de tratar modificado (ITTm) inclui todos os doentes submetidos a leucaferese e tratados com Tecartus na fase 2. A Tabela 6 apresenta um resumo das características basais dos doentes.

Tabela 6 Resumo das características basais na fase 2 do estudo ZUMA-3

Categoria	**Todos submetidos a leucaferese (CAC) (N = 71)**	**Todos tratados (mITT) (N = 55)**
Idade (anos)		
Mediana (mín., máx.)	44 (19 a 84)	40 (19 a 84)
Sexo masculino	58%	60%
Etnia caucasiana	72%	67%
Doença refratária primária	30%	33%
Doença recidivante/refratária após ≥ 2 linhas de terapêutica	76%	78%
Primeira recidiva se primeira remissão ≤ 12 meses	28%	29%
Número de linhas de terapêutica anterior		
Mediana (mín., máx.)	2 (1 a 8)	2 (1 a 8)
≥ 3	48%	47%
Terapêuticas anteriores		
TCE-alo	39%	42%
Blinatumomab	46%	45%
Inotuzumab	23%	22%
Cromossoma Filadelfia (Ph^+)	27%	27%
TCE-alo, transplante de células estaminais alogénico; máx., máximo; mín., mínimo		

Depois da quimioterapia para depleção linfocitária, Tecartus foi administrado aos doentes como perfusão intravenosa única na dose-alvo de 1×10^6 células T-CAR anti-CD19/kg (dose máxima permitida: 1×10^8 células). O regime de depleção linfocitária foi composto por 900 mg/m^2 de ciclofosfamida por via intravenosa ao longo de 60 minutos no 2.º dia antes da perfusão de Tecartus e 25 mg/m^2 de fludarabina por via intravenosa ao longo de 30 minutos no 4.º, 3.º e 2.º dia antes da perfusão de Tecartus. Dos 55 doentes que receberam Tecartus, 51 doentes receberam terapêutica de ponte (*bridging therapy*) entre a leucaferese e a quimioterapia para depleção linfocitária para controlar a carga da doença.

O tempo mediano desde a leucaferese até à entrega do medicamento foi de 16 dias (intervalo: 11 a 42 dias) e o tempo mediano desde a leucaferese até à perfusão de Tecartus foi de 29 dias (intervalo: 20 a 60 dias). A dose mediana foi de $1{,}0 \times 10^6$ células T-CAR anti-CD19/kg. Todos os doentes receberam uma perfusão de Tecartus no dia 0 e estiveram hospitalizados, no mínimo, até ao dia 7.

O critério de avaliação primário foi a taxa de remissão completa global (RCG) (remissão completa [RC] + remissão completa com recuperação hematológica incompleta [RCi]) em doentes tratados com Tecartus, determinada por uma revisão independente. Nos 55 doentes tratados com Tecartus (ITTm), a

taxa de RCG foi de 70,9% com uma taxa de RC de 56,4% (Tabela 7), que foi significativamente mais elevada do que a taxa de controlo pré-especificada de 40%. Nos 39 doentes que alcançaram uma RC ou RCi, o tempo mediano até à resposta foi de 1,1 meses (intervalo: 0,85 a 2,99 meses).

Todos os doentes tratados tinham um seguimento potencial durante um período ≥ 18 meses com um tempo de seguimento mediano de 20,5 meses (IC de 95%: 0,3; 32,6 meses) e um tempo de seguimento mediano para a SG de 24,0 meses (IC de 95%: 23,3; 24,6).

Tabela 7 Resumo dos resultados de eficácia na fase 2 do estudo ZUMA-3

	CAC N = 71	**ITTm[a] N = 55**
Taxa de RCG (RC + RCi) n (%) [IC de 95%]	39 (54,9) [43; 67]	39 (70,9) [57,0; 82,0]
Taxa de RC, n (%) [IC de 95%]	31 (43,7) [32; 56]	31 (56,4) [42,0; 70,0]
Taxa de doença residual mínima (DRM) negativa nos doentes com RCG (RC ou RCi), n (%)	n = 39 38 (97%)	n = 39 38 (97%)
Duração da remissão, mediana em meses [IC de 95%][b] Intervalo mediano em meses	14,6 [9,4; NE][c] (0,03+; 24,08+)	14,6 [9,4; NE][c] (0,03+; 24,08+)

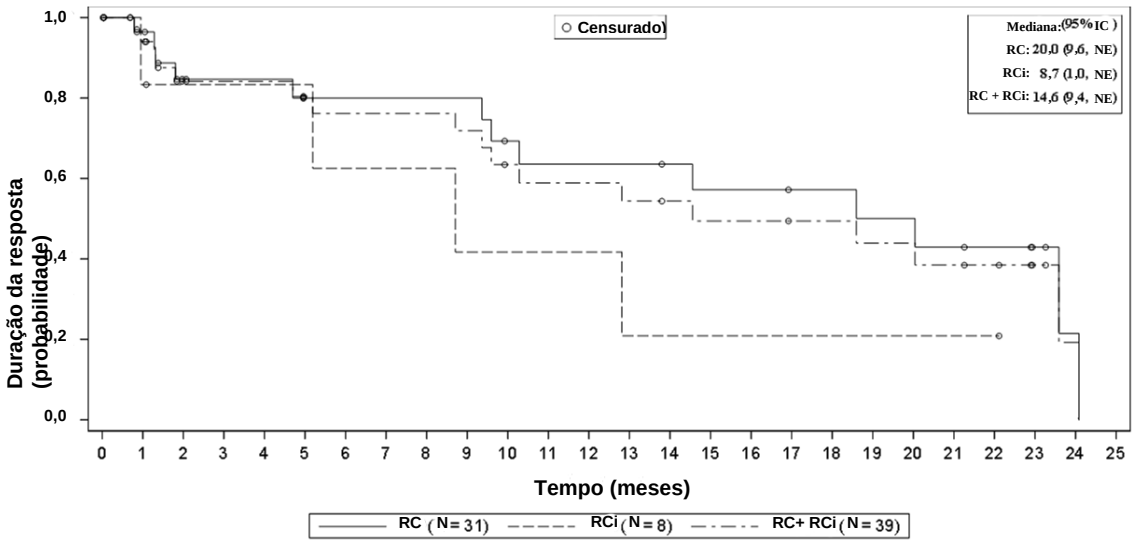
IC, intervalo de confiança; RC, remissão completa; NE, não estimável

a. Dos 71 doentes que foram incluídos (e submetidos a leucaferese), 57 doentes receberam quimioterapia condicionante e 55 doentes receberam Tecartus.

b. Os indivíduos foram censurados na sua última avaliação da doença avaliável antes do início de uma nova terapêutica antineoplásica (excluindo a retoma de um inibidor da tirosina cinase) ou TCE-alo no sentido de excluir qualquer contribuição que a nova terapêutica pudesse ter na DR e que pudesse confundir a contribuição do KTE-X19. Os resultados das análises que não censuraram a iniciação de nova terapêutica antineoplásica ou TCE-alo subsequente foram consistentes com as análises que censuraram os acontecimentos.

c. A duração da remissão foi definida apenas para os indivíduos que alcançaram uma RCG, pelo que os resultados da análise nas populações CAC e ITTm foram idênticos.

Figura 2 Kaplan-Meier da DR no conjunto de análise ITTm[a]



a. A DR foi definida apenas para indivíduos que alcançaram uma RCG, pelo que os resultados da análise nas populações CAC e mITT foram idênticos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tecartus em um ou mais subgrupos da população pediátrica com LLA de células B e dispensou a

obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Tecartus para o tratamento de LLA na população pediátrica com peso inferior a 6 kg. Ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

Autorização de Introdução no Mercado condicional

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento na população de doentes com LCM e LLA.
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

Linfoma de células do manto
Após a perfusão de 2×10^6 células T-CAR anti-CD19/kg de Tecartus no estudo ZUMA-2, observou-se uma expansão inicial rápida das células T-CAR anti-CD19, seguindo-se um declínio até aproximadamente aos níveis basais no período de 3 meses. Os valores máximos de células T-CAR anti-CD19 ocorreram nos primeiros 7 a 15 dias após a perfusão.

Nos doentes com LCM, observou-se uma associação entre o número de células T-CAR anti-CD19 no sangue e a resposta objetiva (RC ou RP) (Tabela 8).

Tabela 8 Resumo da farmacocinética de brexucabtagene autoleucel no estudo ZUMA-2

Número de células T-CAR anti-CD19	**Doentes respondedores (RC ou RP) (N = 63)**	**Doentes não respondedores (N = 5)**	**Valor de *p***
Valor máximo (células/µl) Mediana [mín.; máx.]; n	97,52 [0,24; 2589,47]; 62	0,39 [0,16; 22,02]; 5	0,0020
$AUC_{0–28}$ (células/µl·dia) Mediana [mín.; máx.]; n	1386,28 [3,83 a $2,77 \times 10^4$]; 62	5,51 [1,81; 293,86]; 5	0,0013

O valor de *p* é calculado através do teste de Wilcoxon

O valor máximo mediano das células T-CAR anti-CD19 foi de 74,08 células/µl nos doentes com LCM com idade ≥ 65 anos (n = 39) e de 112,45 células/µl nos doentes com LCM com idade < 65 anos (n = 28). A AUC mediana das células T-CAR anti-CD19 foi de 876,48 células/µl·dia nos doentes com LCM com idade ≥ 65 anos e de 1640,21 células/µl·dia nos doentes com LCM com idade < 65 anos.

Leucemia linfoblástica aguda
Após a perfusão de uma dose-alvo de 1×10^6 células T-CAR anti-CD19/kg de Tecartus no estudo ZUMA-3 (fase 2), observou-se uma expansão inicial rápida das células T-CAR anti-CD19, seguindo-se um declínio até aproximadamente aos níveis basais no período de 3 meses. O tempo mediano até aos valores máximos de células T-CAR anti-CD19 ocorreu nos primeiros 15 dias após a perfusão.

A Tabela 9 apresenta um resumo da farmacocinética de Tecartus ao longo do tempo, com base na avaliação central por resposta global.

Tabela 9 Resumo da farmacocinética de brexucabtagene autoleucel na fase 2 do estudo ZUMA-3

Número de células T-CAR anti-CD19	**Doentes com remissão completa global (RC/RCi) (N = 39)**	**Doentes com remissão não completa[a] (N = 16)**	**Valor de *p***
Pico (células/µl) Mediana [mín.; máx.], n	38,35 [1,31; 1533,4], 36[b]	0,49 [0,00; 183,50], 14[b]	0,0001[c]
$AUC_{0–28}$ (células/µl·dia) Mediana [mín.; máx.], n	424,03 [14,12 a 19390,42], 36[b]	4,12 [0,00; 642,25], 14[b]	0,0001[c]

a. Três dos 39 indivíduos que alcançaram RC ou RCi e 2 dos 16 indivíduos que não apresentaram RC/RCi não tinham dados de células T-CAR anti-CD19 em nenhuma consulta pós-perfusão.
b. A remissão não completa inclui todos os indivíduos que não apresentaram RC/RCi, cuja resposta é classificada como resposta de remissão incompleta com recuperação hematológica parcial, medula óssea aplástica ou hipoplástica isenta de blastos (N = 4), resposta parcial (N = 0), sem resposta (N = 9) ou não avaliável (N = 3).
c. O valor de *p* é calculado através do teste de Wilcoxon.

O valor máximo mediano das células T-CAR anti-CD19 foi de 34,8 células/µl nos doentes com LLA com idade ≥ 65 anos (n = 8) e de 17,4 células/µl nos doentes com LLA com idade < 65 anos (n = 47). A AUC mediana das células T-CAR anti-CD19 foi de 425,0 células/µl·dia nos doentes com LLA com idade ≥ 65 anos e de 137,7 células/µl·dia nos doentes com LLA com idade < 65 anos.

Nos doentes com LCM e LLA, o género não teve impacto significativo na $AUC_{Dia\ 0–28}$ e na $C_{máx.}$ do Tecartus.

Não foram realizados estudos com Tecartus em doentes com compromisso hepático e renal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Tecartus contém células T humanas modificadas, pelo que não existem ensaios *in vitro*, modelos *ex vivo* ou modelos *in vivo* representativos que consigam averiguar, com precisão, as características toxicológicas do medicamento humano. Deste modo, não foram realizados os estudos toxicológicos convencionais utilizados no desenvolvimento de medicamentos.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade ou genotoxicidade.

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos deste tratamento na fertilidade, reprodução e no desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Cryostor CS10 (contém DMSO)
Cloreto de sódio
Albumina humana

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Prazo de validade

1 ano.

Uma vez descongelado, Tecartus é estável à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) até 3 horas. No entanto, a perfusão de Tecartus tem de ser iniciada no período de 30 minutos após a conclusão da descongelação, e o tempo total de perfusão não deve exceder os 30 minutos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Tecartus tem de ser conservado na fase de vapor de azoto líquido (≤ -150 °C) e tem de permanecer congelado até o doente estar pronto para tratamento, de forma a garantir que estão disponíveis células autólogas vivas viáveis para serem administradas ao doente. O medicamento descongelado não pode ser novamente congelado.

Ver a secção 6.3 para condições de conservação do medicamento após descongelação.

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

Saco de criopreservação de etileno-acetato de vinilo com tubo de adição selado e dois espigões (*spikes*) disponíveis, contendo aproximadamente 68 ml de dispersão celular.

Um saco de criopreservação é embalado individualmente numa cassete metálica de expedição.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A irradiação pode levar à inativação do medicamento.

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

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

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. Os profissionais de saúde que manuseiam Tecartus têm de tomar precauções apropriadas (utilizar luvas e proteção ocular), de forma a evitar a potencial transmissão de doenças infeciosas.

Preparação antes da administração

- Confirme que a identidade (ID) do doente corresponde aos identificadores do doente indicados na cassete metálica de Tecartus.
- O saco de perfusão de Tecartus não pode ser removido da cassete metálica se as informações específicas do doente no rótulo não corresponderem ao doente pretendido.
- Após a confirmação da ID do doente, remova o saco de perfusão da cassete metálica.
- Confirme que as informações do doente no rótulo da cassete metálica coincidem com as do rótulo do saco de perfusão.
- Inspecione o saco de perfusão para confirmar que a integridade deste não está danificada antes de descongelar. Se o saco de perfusão estiver danificado, devem ser seguidas as orientações locais para o manuseamento de resíduos de materiais de origem humana (ou deve contactar imediatamente a Kite).

Descongelação

- Coloque o saco de perfusão dentro de um segundo saco.
- Descongele Tecartus a, aproximadamente, 37 °C utilizando um banho de água ou um método de descongelação a seco até que não seja visível gelo no saco de perfusão. Misture suavemente o conteúdo do saco de perfusão para dispersar aglomerados de material celular. Caso permaneçam aglomerados celulares visíveis, continue a misturar suavemente o conteúdo do saco de perfusão. Os pequenos aglomerados de material celular devem dispersar-se com a mistura manual suave.

Tecartus não pode ser lavado, centrifugado e/ou ressuspenso em novos meios antes da perfusão. A descongelação deve demorar cerca de 3 a 5 minutos.

- Uma vez descongelado, Tecartus é estável à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) até 3 horas. Contudo, a perfusão de Tecartus tem de ser iniciada no período de 30 minutos após o final da descongelação.

Administração

- Apenas para utilização autóloga única.
- Tem de estar disponível tocilizumab e equipamento de emergência antes da perfusão e durante o período de monitorização. No caso excecional em que tocilizumab não se encontre disponível devido a uma rutura de *stock* descrita no catálogo de ruturas de *stock* da Agência Europeia de Medicamentos, têm que estar disponíveis, antes da perfusão, medidas alternativas apropriadas para o tratamento da SLC em vez de tocilizumab.
- Não pode ser utilizado um filtro de leucodepleção.
- Recomenda-se o acesso venoso central para a administração de Tecartus.
- Confirme a ID do doente novamente, devendo corresponder aos identificadores do doente indicados no saco de perfusão de Tecartus.
- Antes da perfusão, fazer correr na linha solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol de sódio por ml).
- Perfunda a totalidade do conteúdo do saco de perfusão de Tecartus num período de 30 minutos, por ação da gravidade ou bomba peristáltica.
- Agite suavemente o saco de perfusão durante a perfusão para impedir a aglutinação de células.
- Após a perfusão da totalidade do conteúdo do saco de perfusão, fazer correr na linha solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol de sódio por ml), à mesma velocidade de perfusão, para assegurar que é administrada a totalidade do tratamento.

Precauções a ter para a eliminação do medicamento

O medicamento não utilizado e todo o material que tenha estado em contacto com Tecartus (resíduos líquidos ou sólidos) têm de ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infeciosos de acordo com as orientações locais para o manuseamento de resíduos de materiais de origem humana.

Exposição acidental
Em caso de exposição acidental a Tecartus, têm de ser seguidas as orientações locais para o manuseamento de materiais de origem humana. As superfícies e os materiais de trabalho que possam ter estado em contacto com Tecartus têm de ser descontaminados com um desinfetante apropriado.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Países Baixos

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1492/001

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

Data da primeira autorização: 14 de dezembro de 2020
Data da última renovação: 07 de dezembro de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

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

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Kite Pharma, Inc.
2355 Utah Avenue
El Segundo
Califórnia
CA 90245
Estados Unidos da América

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Países Baixos

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

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

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

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

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

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

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

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

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

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Elementos principais:

Disponibilidade do tocilizumab e qualificação do centro

O Titular da AIM irá garantir que os hospitais e os seus centros associados que dispensam Tecartus estão qualificados em conformidade com o programa de distribuição controlada acordado, nomeadamente:

- assegurando o acesso imediato, no local, a uma dose de tocilizumab por doente antes da perfusão de Tecartus. O centro de tratamento tem de ter acesso a uma dose adicional de tocilizumab no prazo de 8 horas após cada dose anterior. No caso excecional em que tocilizumab não se encontre disponível devido a uma rutura de *stock* descrita no catálogo de ruturas de *stock* da Agência Europeia de Medicamentos, garantindo que medidas alternativas apropriadas para o tratamento da SLC em vez de tocilizumab estão disponíveis no local.
- assegurando que os profissionais de saúde envolvidos no tratamento de um doente concluíram o programa educacional.
- como parte da formação para a qualificação do centro, assegurando que os profissionais de saúde são alertados para a necessidade de contactar o Titular da AIM, de modo a obter recomendações para a recolha e testagem de amostras tumorais após o desenvolvimento de uma neoplasia maligna secundária.

Programa educacional – Antes do lançamento de Tecartus em cada Estado-membro, o titular da AIM deve acordar o conteúdo e o formato dos materiais educacionais com a Autoridade Nacional Competente.

<u>Programa educacional para profissionais de saúde</u>

O Titular da AIM deve garantir que, em cada Estado-membro onde Tecartus seja comercializado, todos os profissionais de saúde que venham a prescrever, dispensar e administrar Tecartus recebem um documento de orientação para:

- fornecer informações sobre o estudo de seguimento da segurança e da eficácia a longo prazo e sobre a importância de contribuir para tal estudo
- facilitar a identificação da SLC e das reações adversas neurológicas graves, incluindo ICANS
- facilitar a gestão da SLC e das reações adversas neurológicas graves, incluindo ICANS
- garantir uma monitorização adequada da SLC e das reações adversas neurológicas graves, incluindo ICANS
- facilitar a prestação de todas as informações relevantes aos doentes
- garantir que as reações adversas são notificadas de forma adequada e apropriada
- antes de tratar um doente, garantir que está disponível no local, pelo menos, uma dose de tocilizumab para cada doente. O centro de tratamento qualificado tem de ter acesso a doses adicionais de tocilizumab no prazo de 8 horas; no caso excecional em que tocilizumab não se encontre disponível devido a uma rutura de *stock* descrita no catálogo de ruturas de *stock* da Agência Europeia de Medicamentos, garantir que estão disponíveis medidas alternativas apropriadas para o tratamento de SLC no centro
- informar sobre o risco de neoplasia maligna secundária com origem em células T.

<u>Programa educacional para os doentes</u>

Para informar e explicar aos doentes:

- os riscos da SLC e das reações adversas neurológicas graves, associadas a Tecartus
- a necessidade de informar imediatamente o seu médico assistente sobre os sintomas
- a necessidade de permanecer nas proximidades do local onde o Tecartus foi administrado durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão de Tecartus
- a necessidade de ter o cartão de alerta do doente sempre consigo

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

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

Descrição	**Data limite**
Com vista a caracterizar adicionalmente a eficácia e a segurança a longo prazo de Tecartus em doentes adultos com linfoma de células do manto (LCM) recidivante ou refratário (r/r) e doentes adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) r/r, o Titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo prospetivo baseado em dados de um registo, em conformidade com um protocolo acordado.	LCM: 31 de março de 2043 LLA: 31 de dezembro de 2042

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 14º-A do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	**Data limite**
Com vista a confirmar a eficácia e a segurança a longo prazo de Tecartus em doentes adultos com LCM recidivante ou refratário, bem como a relação benefício-risco em mulheres, idosos e indivíduos com doença grave, o Titular da AIM deve submeter os resultados de um estudo prospetivo que avalie a eficácia e a segurança com base nos dados do mesmo registo utilizado para caracterizar a eficácia e a segurança a longo prazo de Tecartus, em conformidade com um protocolo acordado.	30 de abril de 2027
Com vista a confirmar a eficácia e a segurança a longo prazo de Tecartus em doentes adultos com LLA r/r, o Titular da AIM deve submeter os resultados de seguimento do estudo clínico ZUMA-3 (parte 1 e parte 2).	31 de março de 2025
Com vista a confirmar a eficácia e a segurança a longo prazo de Tecartus em doentes adultos com LLA r/r, o Titular da AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo observacional, prospetivo, baseado em dados de um registo, em conformidade com um protocolo acordado.	31 de dezembro de 2027

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CASSETE METÁLICA

1. NOME DO MEDICAMENTO

Tecartus 0,4 – 2 × 10^8 células dispersão para perfusão
brexucabtagene autoleucel (células T-CAR+ viáveis)

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

Células T humanas autólogas transduzidas com vetor retroviral que codifica um recetor antigénico quimérico (CAR) anti-CD19.
Este medicamento contém células de origem humana.

Contém: 0,4 a 2 × 10^8 células T-CAR+ viáveis.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Cryostor CS10 (contém DMSO), albumina humana, cloreto de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Dispersão para perfusão
Um saco de perfusão estéril.
Conteúdo: aproximadamente 68 ml de dispersão celular.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Não irradiar.
Misture suavemente o conteúdo do saco durante a descongelação.
NÃO utilize um filtro de leucodepleção.
PARE Confirme a ID do doente antes de iniciar a perfusão.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Apenas para via intravenosa.

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

Conservar congelado na fase de vapor de azoto líquido ≤ -150 °C.
Não congelar novamente.

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

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as orientações locais para o manuseamento de resíduos de material de origem humana.

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

Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Países Baixos

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

EU/1/20/1492/001

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

Lote:
ID Kite do doente:
ID do doente adicional:
Nome do doente:
DN do doente:
SEC:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Não aplicável.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

Não aplicável.

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

SACO DE PERFUSÃO

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

Tecartus 0,4 – 2 × 10^8 células dispersão para perfusão
brexucabtagene autoleucel (células T-CAR+ viáveis)
Apenas para via intravenosa.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

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

Lote:
ID Kite do doente:
ID do doente adicional:
Nome do doente:
DN do doente:

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Conteúdo: aproximadamente 68 ml de dispersão celular.

6. OUTROS

Apenas para utilização autóloga.
Verifique a ID do doente.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Tecartus 0,4 – 2 × 10^8 células dispersão para perfusão
brexucabtagene 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 receber 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 de Alerta do Doente. Leia-o com atenção e siga as instruções que nele constam.
- Mostre sempre o Cartão de Alerta do Doente ao médico ou enfermeiro quando os vir ou se for ao hospital.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Tecartus e para que é utilizado

Tecartus é um medicamento de terapia genética usado para tratar o linfoma de células do manto e leucemia linfoblástica aguda de células B em adultos. É usado quando outros medicamentos deixaram de funcionar (doença recidivante ou refratária). O medicamento é produzido especificamente para si, a partir dos seus próprios glóbulos brancos, que foram modificados, e é conhecido como brexucabtagene autoleucel.

O linfoma de células do manto e a leucemia linfoblástica aguda de células B são cancros que afetam uma parte do sistema imunitário (as defesas do organismo). Afetam um tipo de glóbulos brancos chamados linfócitos B. Tanto no linfoma de células do manto como na leucemia linfoblástica aguda de células B, os linfócitos B crescem de forma descontrolada e acumulam-se no tecido linfático, na medula óssea ou no sangue.

Como atua Tecartus

Os glóbulos brancos são retirados do seu sangue e são geneticamente modificados, de modo a poderem atacar as células do cancro no seu organismo. Quando Tecartus é perfundido no seu sangue, os glóbulos brancos modificados vão matar as células do cancro.

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

Não lhe pode ser administrado Tecartus
- se tem alergia a quaisquer componentes deste medicamento (indicados na secção 6). Se acha que pode ser alérgico(a), peça aconselhamento ao seu médico.

– se não pode receber o medicamento para reduzir o número de glóbulos brancos no seu sangue (*quimioterapia para depleção linfocitária*) (ver também a secção 3, Como é administrado Tecartus).

Advertências e precauções

Tecartus é produzido a partir dos seus próprios glóbulos brancos e apenas pode ser administrado a si (*uso autólogo*).

Os doentes tratados com Tecartus podem desenvolver novos tipos de cancro. Houve notificações de doentes que desenvolveram cancro com início num tipo de glóbulos brancos denominados células T, após tratamento com outros medicamentos semelhantes. Fale com o seu médico se sentir algum novo inchaço das glândulas (nódulos linfáticos) ou alterações na pele, tais como novas erupções ou caroços.

Testes e exames

Antes de lhe ser administrado Tecartus, o seu médico irá:
- Avaliar os seus pulmões, o coração, os rins e a tensão arterial.
- Procurar sinais de infeção ou inflamação; e decidir se tem de receber tratamento antes de lhe ser administrado Tecartus.
- Avaliar se o seu cancro está a piorar.
- Procurar sinais da doença de enxerto contra hospedeiro que pode ocorrer após um transplante. Isto ocorre quando as células transplantadas atacam o seu corpo, provocando sintomas como erupção na pele, náuseas, vómitos, diarreia e fezes com sangue.
- Analisar o seu sangue para determinar os níveis de ácido úrico e quantas células cancerosas existem no seu sangue. Isto irá mostrar se tem probabilidade de desenvolver uma doença chamada *síndrome de lise tumoral*. Podem ser-lhe administrados medicamentos para ajudar a prevenir esta doença.
- Avaliar se está infetado(a) pelo vírus da hepatite B, vírus da hepatite C ou VIH.
- Avaliar se foi vacinado(a) nas últimas 6 semanas ou se está a planear ser vacinado(a) nos próximos meses.
- Avaliar se recebeu anteriormente um tratamento que se liga à proteína chamada CD19.

Em alguns casos, pode não ser possível avançar com o tratamento com Tecartus conforme planeado. Se a perfusão de Tecartus for adiada por mais de 2 semanas após ter recebido a quimioterapia para depleção linfocitária, pode ter de receber mais quimioterapia (ver também a secção 3, Como é administrado Tecartus).

Depois de lhe ter sido administrado Tecartus

Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro ou obtenha ajuda de emergência de imediato se:
- Tiver arrepios, cansaço extremo, fraqueza, tonturas, dor de cabeça, tosse, falta de ar, ritmo cardíaco acelerado ou irregular, náuseas intensas, vómitos ou diarreia, os quais podem ser sintomas de uma doença chamada *síndrome de libertação de citocinas*. Meça a temperatura duas vezes por dia durante 3 a 4 semanas após o tratamento com Tecartus. Se a sua temperatura for alta, consulte o seu médico imediatamente.
- Tiver convulsões, tremores, dificuldade em falar ou fala arrastada, perda de consciência ou diminuição do estado de consciência, confusão ou desorientação, perda de equilíbrio ou coordenação.
- Tiver febre (p. ex. temperatura acima de 38 °C), a qual pode ser sintoma de infeção.
- Tiver cansaço extremo, fraqueza e falta de ar, os quais podem ser sintomas de falta de glóbulos vermelhos.
- Tiver hemorragias ou fizer nódoas negras com facilidade, os quais podem ser sintomas de níveis baixos de umas células no sangue chamadas plaquetas.

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

O seu médico irá avaliar periodicamente as suas contagens sanguíneas, uma vez que o número de células sanguíneas e de outros componentes do sangue podem diminuir.

Poderá ser-lhe pedido que participe num registo durante, pelo menos, 15 anos para se compreender melhor os efeitos a longo prazo de Tecartus.

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

Crianças, adolescentes e jovens adultos

Tecartus não pode ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, nem em jovens adultos com idade inferior a 26 anos.

Outros medicamentos e Tecartus

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

Antes de lhe ser administrado Tecartus, informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar quaisquer medicamentos que enfraqueçam o seu sistema imunitário, tais como corticosteroides, pois estes medicamentos podem interferir com o efeito de Tecartus.

Em particular, não poderá ser vacinado(a) com determinadas vacinas chamadas vacinas vivas:
- Nas 6 semanas antes de lhe ser administrado o ciclo curto de quimioterapia para depleção linfocitária para preparar o seu corpo para receber as células de Tecartus.
- Durante o tratamento com Tecartus.
- Após o tratamento, enquanto o sistema imunitário está em recuperação.

Fale com o seu médico se precisar de ser vacinado(a).

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 porque os efeitos de Tecartus em mulheres grávidas ou a amamentar são desconhecidos e podem causar danos no feto ou no bebé a ser amamentado.
- Se está grávida ou pensa estar grávida após o tratamento com Tecartus, fale com o seu médico imediatamente.
- Irá realizar um teste de gravidez antes de iniciar o tratamento. Tecartus apenas pode ser administrado se os resultados mostrarem que não está grávida.

Fale sobre engravidar com o seu médico se lhe tiver sido administrado Tecartus.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Tecartus pode causar problemas, tais como alteração ou diminuição do estado de consciência, confusão e convulsões nas 8 semanas após ser administrado.

Não conduza, não utilize máquinas nem participe em atividades em que tenha de estar em alerta durante, pelo menos, 8 semanas após o tratamento com Tecartus ou até que o seu médico lhe diga que recuperou completamente.

Tecartus contém sódio, dimetilsulfóxido (DMSO) e gentamincina

Este medicamento contém 300 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/mesa) em cada saco de perfusão. Isto é equivalente a 15% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto. Este medicamento também contém DMSO e gentamicina, que podem causar reações de hipersensibilidade graves.

3. Como é administrado Tecartus

Tecartus será sempre administrado por um profissional de saúde.

- Como Tecartus é produzido a partir dos seus próprios glóbulos brancos, as suas células serão colhidas para preparar o seu medicamento. O seu médico irá recolher uma amostra do seu sangue utilizando um cateter colocado na sua veia (um procedimento chamado *leucaferese*). Alguns dos seus glóbulos brancos são separados do seu sangue e o resto do seu sangue é introduzido novamente na sua veia. Este procedimento pode demorar 3 a 6 horas e pode precisar de ser repetido.
- Os seus glóbulos brancos são enviados para um centro de produção para produzir o seu Tecartus. Geralmente demora cerca de 2 a 3 semanas para produzir o Tecartus, mas este período pode variar.

Outros medicamentos que lhe serão administrados antes de Tecartus

Alguns dias antes de receber Tecartus, ser-lhe-á administrada quimioterapia para depleção linfocitária, a qual vai permitir que os glóbulos brancos modificados em Tecartus se multipliquem no seu organismo quando o medicamento lhe for administrado.

Durante os 30 a 60 minutos antes de lhe ser administrado Tecartus, poderão ser-lhe administrados outros medicamentos. Isto é para ajudar a prevenir as reações à perfusão e a febre. Estes outros medicamentos podem incluir:
- Paracetamol.
- Um anti-histamínico, como a difenidramina.

Como é administrado Tecartus

Tecartus ser-lhe-á sempre administrado por um médico num centro de tratamento qualificado.

- Tecartus é administrado numa dose única.
- O seu médico ou enfermeiro vai administrar-lhe uma única perfusão de Tecartus através de um cateter colocado na sua veia (*perfusão intravenosa*) ao longo de cerca de 30 minutos.
- Tecartus é a versão geneticamente modificada dos seus glóbulos brancos. Os profissionais de saúde que manuseiam Tecartus irão tomar medidas apropriadas (utilização de luvas e óculos), de forma a evitar a potencial transmissão de doenças infeciosas, e seguir as orientações locais para o manuseamento de resíduos de materiais de origem humana para limpar ou eliminar todos os materiais com os quais o medicamento tenha entrado em contacto.

Após a administração de Tecartus

- Tem de permanecer perto de um hospital conforme falado com o seu médico durante, pelo menos, 4 semanas depois de lhe ter sido administrado Tecartus. O seu médico irá recomendar que volte ao hospital diariamente durante, pelo menos, 7 dias ou que fique internado(a) no hospital durante os primeiros 7 dias após o tratamento com Tecartus. Isto para que o seu médico possa verificar se o tratamento está a funcionar e ajudá-lo(a) caso tenha algum efeito indesejável.

Se faltar a uma marcação, informe o seu médico ou o centro de tratamento o mais rapidamente possível para marcar outra consulta.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Não tente tratar os seus efeitos indesejáveis por sua própria iniciativa.

Tecartus pode causar efeitos indesejáveis que podem ser graves ou potencialmente fatais. **Obtenha assistência médica urgente** se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis após a perfusão de Tecartus.

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Febre, arrepios, tensão arterial baixa que pode causar sintomas tais como tonturas, atordoamento, líquido nos pulmões, que podem ser graves e fatais (todos sintomas de uma doença chamada *síndrome de libertação de citocinas*).
- Perda de consciência ou diminuição do estado de consciência, confusão ou perda de memória devido a perturbações da função cerebral, dificuldade em falar ou fala arrastada, tremores involuntários, convulsões, confusão repentina com agitação, desorientação, alucinações ou irritabilidade (*delírio*).
- Febre, arrepios, que podem ser sinais de uma infeção.

Outros efeitos indesejáveis

Encontram-se indicados abaixo outros efeitos indesejáveis. Se estes efeitos indesejáveis se tornarem intensos ou graves, informe imediatamente o seu médico.

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Número anormalmente baixo de glóbulos brancos, o que pode aumentar o seu risco de infeção.
- Níveis baixos das células que ajudam a coagular o sangue (*trombocitopenia*): os sintomas podem incluir hemorragias ou nódoas negras em excesso ou mais prolongadas.
- Tensão arterial alta.
- Diminuição dos níveis de glóbulos vermelhos (células que transportam o oxigénio): os sintomas podem incluir cansaço extremo com perda de energia.
- Cansaço extremo.
- Ritmo cardíaco acelerado ou lento.
- Diminuição dos níveis de oxigénio que chega aos tecidos do seu corpo: os sintomas podem incluir alterações na cor da sua pele, confusão, respiração acelerada.
- Falta de ar, tosse.
- Hemorragia excessiva.
- Náuseas, prisão de ventre (*obstipação*), diarreia, dor abdominal, vómitos.
- Dor muscular, dor nas articulações, dor nos ossos, dor nas extremidades do corpo.
- Falta de energia ou força, fraqueza muscular, dificuldade de movimentação, espasmos musculares.
- Dor de cabeça.
- Problemas de rins que fazem com que o seu organismo retenha fluidos e acumule fluidos nos tecidos (*edema*), o que pode levar a aumento de peso e dificuldade em respirar.
- Níveis altos de ácido úrico e açúcar (*glicose*), detetados nas análises ao sangue.
- Níveis baixos de sódio, magnésio, fosfato, potássio ou cálcio, detetados nas análises ao sangue.
- Diminuição do apetite, boca dorida.
- Dificuldade em dormir, ansiedade.
- Inchaço nos membros, líquido à volta dos pulmões (*derrame pleural*).
- Erupção na pele ou problemas de pele.
- Níveis baixos de imunoglobulinas detetadas nas análises ao sangue, o que pode causar infeções.

– Aumento dos níveis de enzimas do fígado, detetados nas análises ao sangue.
– Dor nos nervos.

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

– Níveis baixos de albumina, detetados nas análises ao sangue.
– Níveis altos de bilirrubina, detetados nas análises ao sangue.
– Ritmo cardíaco irregular (*arritmia*).
– Perda de controlo dos movimentos do corpo.
– Boca seca, desidratação, dificuldade em engolir.
– Diminuição da produção de urina (devido a problemas de rins, tal como descrito acima).
– Falta de ar (*insuficiência respiratória*).
– Dificuldade em respirar, o que faz com não consiga dizer uma frase completa, tosse devido a fluido nos pulmões.
– Aumento da pressão no interior do crânio.
– Coágulos no sangue: os sintomas podem incluir dor no peito ou na parte superior das costas, dificuldade em respirar, tosse com sangue ou cãibras dolorosas, inchaço numa única perna, pele quente e mais escura à volta da área com dor.
– Alteração da capacidade do sangue para formar coágulos (*coagulopatia*): os sintomas podem incluir hemorragias ou nódoas negras em excesso ou prolongadas.
– Alterações na visão que tornam difícil ver as coisas (*insuficiência visual*).
– Reações relacionadas com a perfusão: os sintomas incluem tonturas ou desmaio, afrontamento, erupção cutânea, comichão, febre, falta de ar ou vómitos, dor abdominal e diarreia.
– Hipersensibilidade: sintomas como erupção na pele, urticária, comichão, inchaço e anafilaxia.

Foi notificado um novo tipo de cancro com início num tipo de glóbulos brancos denominados células T (neoplasia maligna secundária com origem em células T) para outros medicamentos semelhantes.

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 Tecartus

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

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

Conservar congelado na fase de vapor de azoto líquido a ≤ -150 °C até descongelar para utilizar.
Não congelar novamente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Tecartus

A substância ativa é brexucabtagene autoleucel (0,4 – 2 × 10^8 células em dispersão para perfusão). Cada saco de perfusão único, específico do doente, contém uma dispersão de células T-CAR anti-CD19 positivas viáveis em aproximadamente 68 ml para uma dose alvo de 2 × 10^6 células T-CAR anti-CD19 positivas viáveis/kg para os doentes com linfoma de células do manto e uma dose alvo de

1×10^6 células T-CAR anti-CD19 positivas viáveis/kg para doentes com leucemia linfoblástica aguda de células B.
Os outros componentes (excipientes) são: Cryostor CS10 (contém DMSO), cloreto de sódio, albumina humana. Consultar a secção 2 “Tecartus contém sódio, dimetilsulfóxido (DMSO) e gentamicina residual”.

Este medicamento contém células sanguíneas humanas geneticamente modificadas.

Qual o aspeto de Tecartus e conteúdo da embalagem

Tecartus é uma dispersão para perfusão de cor branca a vermelha, transparente a opaca, fornecida num saco de perfusão acondicionado individualmente numa cassete metálica. Um único saco de perfusão contém aproximadamente 68 ml de dispersão celular.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Países Baixos

Fabricante
Kite Pharma EU B.V.
Tufsteen 1
2132 NT Hoofddorp
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България
Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika
Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark
Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland
Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Ελλάδα
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Lietuva
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Luxembourg/Luxemburg
Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland
Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge
Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich
Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España
Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France
Gilead Sciences
Tél : + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland
Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia
Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος
Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Polska
Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal
Gilead Sciences, Lda.
Tel.: + 351 21 7928790

România
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenija
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika
Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland
Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige
Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

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 analisar, 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. Também existem *links* para outros sítios da Internet sobre doenças raras e tratamentos.

<---------->

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

É importante que leia na íntegra o conteúdo deste procedimento antes de administrar Tecartus.

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

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

Este medicamento contém células sanguíneas humanas. Os profissionais de saúde que manuseiam Tecartus têm de tomar medidas apropriadas (utilização de luvas e óculos de proteção), de forma a evitar a potencial transmissão de doenças infeciosas.

As superfícies e os materiais de trabalho que possam ter estado em contacto com Tecartus têm de ser descontaminados em conformidade com as orientações locais sobre o manuseamento de resíduos de materiais de origem humana.

Preparação antes da administração

- Confirme que a identidade (ID) do doente corresponde aos identificadores do doente indicados na cassete metálica de Tecartus.
- O saco de perfusão de Tecartus não pode ser removido da cassete metálica se as informações específicas do doente no rótulo não corresponderem ao doente pretendido.
- Após a confirmação da ID do doente, remova o saco de perfusão da cassete metálica.
- Confirme que as informações do doente no rótulo da cassete metálica coincidem com as do rótulo do saco de perfusão.
- Inspecione o saco de perfusão para confirmar que a integridade deste não está danificada antes de descongelar. Se o saco de perfusão estiver danificado, devem ser seguidas as orientações locais para o manuseamento de resíduos de materiais de origem humana (ou deve contactar imediatamente a Kite).

Descongelação

- Coloque o saco de perfusão dentro de um segundo saco.
- Descongele Tecartus a, aproximadamente, 37 °C utilizando um banho de água ou um método de descongelação a seco até que não seja visível gelo no saco de perfusão. Misture suavemente o conteúdo do saco de perfusão para dispersar aglomerados de material celular. Caso permaneçam aglomerados celulares visíveis, continue a misturar suavemente o conteúdo do saco de perfusão. Os pequenos aglomerados de material celular devem dispersar-se com a mistura manual suave. Tecartus não pode ser lavado, centrifugado e/ou ressuspenso em novos meios antes da perfusão. A descongelação deve demorar cerca de 3 a 5 minutos.
- Uma vez descongelado, Tecartus é estável à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) até 3 horas. Contudo, a perfusão tem de ser iniciada no período de 30 minutos após o final da descongelação.

NÃO utilize um filtro de leucodepleção.

Administração

- O medicamento tem de ser administrado num centro de tratamento qualificado, por um médico com experiência no tratamento de doenças hematológicas malignas e com formação na administração e na gestão de doentes tratados com Tecartus.
- Certifique-se de que está disponível equipamento de emergência e, pelo menos, uma dose de tocilizumab por doente antes da perfusão e durante o período de recuperação. Os hospitais e respetivos centros associados devem ter acesso a uma dose adicional de tocilizumab no prazo de 8 horas após cada dose anterior. No caso excecional em que tocilizumab não se encontre disponível devido a uma rutura de *stock* descrita no catálogo de ruturas de *stock* da Agência Europeia de Medicamentos, certifique-se que estão disponíveis medidas alternativas apropriadas para o tratamento de SLC no centro.
- A identidade do doente tem de corresponder aos identificadores do doente indicados no saco de perfusão.
- Tecartus destina-se apenas para utilização autóloga.
- Tecartus tem de ser administrado como perfusão intravenosa utilizando uma linha intravenosa sem látex e sem filtro de leucodepleção num período de 30 minutos, por ação da gravidade ou bomba peristáltica.

- Agite suavemente o saco de perfusão durante a perfusão para impedir a aglutinação de células. Tem de ser perfundida a totalidade do saco de perfusão.
- Tem de ser utilizada uma solução para perfusão de cloreto de sódio estéril a 9 mg/ml (0,9%) (0,154 mmol de sódio por ml) para preparar a linha antes da perfusão, bem como para a lavar depois da perfusão. Quando a totalidade do volume de Tecartus tiver sido perfundida, o saco de perfusão tem de ser lavado, por injeção reversa, com 10 ml a 30 ml de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), para assegurar a perfusão do maior número possível de células no doente.

Precauções a ter para a eliminação do medicamento
O medicamento não utilizado e quaisquer resíduos que tenham estado em contacto com Tecartus (resíduos líquidos ou sólidos) têm de ser manuseados e eliminados como resíduos potencialmente infeciosos de acordo com as orientações locais para o manuseamento de resíduos de materiais de origem humana.

Exposição acidental
Em caso de exposição acidental, têm de ser seguidas as orientações locais para o manuseamento de materiais de origem humana que podem incluir a lavagem da pele contaminada e a remoção do vestuário contaminado. As superfícies e os materiais de trabalho que possam ter estado em contacto com Tecartus têm de ser descontaminados com um desinfetante apropriado.