

▼ 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 de terapia genética com células T autólogas, geneticamente modificadas *ex vivo* utilizando um vetor retroviral que codifica 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

Cada saco de perfusão único, específico do doente, contém uma dispersão de células T CAR anti-CD19 em aproximadamente 68 ml para uma dose alvo de 2×10^6 células T CAR anti-CD19 positivas viáveis/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 anti-CD19 positivas viáveis.

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

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).

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 excepcional 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.

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

Posologia

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

Uma dose única de Tecartus contém 2×10^6 células T CAR positivas viáveis por kg de peso corporal (intervalo: $1 \times 10^6 - 2 \times 10^6$ células/kg), ou um máximo de 2×10^8 células T CAR positivas viáveis para doentes com um peso igual ou superior a 100 kg em aproximadamente 68 ml de dispersão num saco de perfusão.

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

Pré-tratamento (quimioterapia de depleção linfocitária)

- Deve ser administrado por via intravenosa um regime de quimioterapia de depleção linfocitária, composto por 500 mg/m² de ciclofosfamida e 30 mg/m² de fludarabina, no 5.º, 4.º e 3.º dia anteriores à perfusão de Tecartus.

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 equivalente), cerca de 1 hora antes da perfusão.
- Não é recomendada a utilização profilática de corticosteroides sistémicos (ver secção 4.5).

Monitorização após a perfusão

- Os doentes devem ser monitorizados diariamente durante os primeiros 10 dias após a perfusão para avaliação de sinais e sintomas de potencial SLC, acontecimentos neurológicos e outras toxicidades. Os médicos devem considerar a hospitalização durante os primeiros 10 dias após a perfusão ou quando ocorrerem os primeiros sinais/sintomas de SLC e/ou acontecimentos neurológicos.
- Decorridos os primeiros 10 dias após a perfusão, o doente deverá ser monitorizado de acordo com o critério do médico.
- Os doentes devem ser instruídos a manterem-se nas proximidades (a menos de 2 horas de distância) de um centro de tratamento qualificado durante, pelo menos, 4 semanas após a perfusão.

Populações especiais

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.

Modo de administração

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

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

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

Este medicamento contém células de sangue humano geneticamente modificadas. Os profissionais de saúde que manuseiem Tecartus deverão tomar as devidas precauções (utilização de luvas e óculos), de forma a evitar a potencial transmissão de doenças infecciosas (ver secção 6.6).

Preparação para a perfusão

- 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.
- Inspeccione o saco de perfusão para confirmar que a integridade deste não está danificada antes de descongelar. Se o saco estiver danificado, devem ser seguidas as orientações locais para o manuseamento de resíduos de materiais de origem humana (ou deve contactar imediatamente a Kite).
- 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 para dispersar aglomerados de material celular. Caso permaneçam aglomerados celulares visíveis, continue a misturar suavemente o conteúdo do saco. Os pequenos aglomerados de material celular devem dispersar-se com a mistura manual suave. Tecartus não deve 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 deve ser iniciada no período de 30 minutos após o final da descongelação.

Administração

- Apenas para utilização autóloga única.
- Deve estar disponível tocilizumab e equipamento de emergência antes da perfusão e durante o período de monitorização. No caso excepcional 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.
- Confirme a ID do doente novamente, devendo corresponder aos identificadores do doente indicados no saco 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 Tecartus num período de 30 minutos, por ação da gravidade ou bomba peristáltica.
- Agite suavemente o saco durante a perfusão para impedir a aglutinação de células.

- Após a perfusão da totalidade do conteúdo do saco, 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.

Para instruções de manuseamento, exposição accidental e eliminação do medicamento, 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 de depleção linfocitária.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

Têm de ser aplicados os requisitos de rastreabilidade dos medicamentos de terapia avançada baseados em células. Para assegurar a rastreabilidade, o nome do medicamento, o número de lote do medicamento administrado e o nome do doente tratado devem ser mantidos por um período de 30 anos.

Gerais

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

Os doentes devem ser monitorizados diariamente durante os primeiros 10 dias após a perfusão para avaliação de sinais e sintomas de potencial SLC, acontecimentos neurológicos e outras toxicidades. Os médicos devem considerar a hospitalização durante os primeiros 10 dias após a perfusão ou quando ocorrerem os primeiros sinais/sintomas de SLC e/ou acontecimentos neurológicos. Decorridos os primeiros 10 dias após a perfusão, o doente deverá ser monitorizado de acordo com o critério do médico.

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

Motivos para adiar o tratamento

Devido aos riscos associados ao tratamento com Tecartus, a perfusão deve 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.
- Infecção 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 de depleção linfocitária. Se a perfusão for adiada por mais de 2 semanas após o doente ter recebido a quimioterapia de depleção linfocitária, este regime deve ser administrado novamente (ver secção 4.2).

Testes serológicos

O rastreio de VHB, VHC e VIH deve 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 devem doar sangue, órgãos, tecidos, nem 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 deteção de células malignas no líquido cefalorraquidiano ou metástases no cérebro confirmadas por exame imagiológico. Por conseguinte, a relação benefício-risco de Tecartus não foi estabelecida nesta população.

Doenças concomitantes

Os doentes com história de ou com doença ativa do SNC ou inadequada função renal, hepática, pulmonar ou cardíaca foram excluídos do estudo. 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 potencialmente fatal, foi observada muito frequentemente com Tecartus, com tempo mediano até ao início de 3 dias (intervalo: 1 a 13 dias). Os doentes devem 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 deve 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 encontra 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) devem 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 devem 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 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 venovenosa 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 imunossuppressores 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 muito frequentemente reações adversas neurológicas graves (encefalopatia, estado confusional ou delírio, diminuição do estado de consciência, convulsões, afasia) que podiam ser potencialmente fatais, em doentes tratados com Tecartus, com um tempo mediano até ao início de 8 dias (intervalo: 1 a 262 dias) (ver secção 4.8).

Os doentes que tiverem toxicidade neurológica de Grau 2 ou superior devem ser monitorizados por telemetria cardíaca e oximetria de pulso contínuas. Administre terapêutica de suporte intensiva nos casos de toxicidade neurológica 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 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.	

Classificação	SLC concomitante	Sem SLC concomitante
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 imunossuppressores 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 imunossuppressores alternativos.
	Considerar a administração de anticonvulsivantes não sedativos (p. ex. levetiracetam) para profilaxia de convulsões.	

Infeções e neutropenia febril

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

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de infeção antes, durante e após a perfusão, e tratados de forma apropriada. Devem 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, devendo 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 de depleção linfocitária e a perfusão de Tecartus, devendo estas 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 devem 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 devem 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 no Tecartus.

Neoplasias malignas secundárias

Os doentes tratados com Tecartus podem desenvolver neoplasias malignas secundárias. Os doentes devem ser monitorizados ao longo da vida quanto ao aparecimento de neoplasias malignas secundárias. No caso de ocorrência de uma neoplasia maligna secundária, a empresa deve ser contactada 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 devem 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.

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.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

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. Não é recomendada a administração com vacinas de agentes virais vivos durante, pelo menos, 6 semanas antes do início da quimioterapia de 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

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 de depleção linfocitária para obter informações sobre a necessidade de métodos contraceptivos eficazes em doentes a receber quimioterapia de 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 contraceptivos. As mulheres grávidas devem ser informadas sobre os potenciais riscos para o feto. Uma gravidez após o tratamento com Tecartus deve ser discutida com o médico assistente.

Deve 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 devem 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 devem evitar 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

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 síndrome de libertação de citocinas (91%), infeções (56%) e encefalopatia (51%).

Ocorreram reações adversas graves em 57% 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 65% dos doentes. As reações adversas não hematológicas de Grau 3 ou superior mais frequentes incluíram: infeções (32%) 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%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas descritas nesta secção foram identificadas em doentes expostos a Tecartus no estudo ZUMA-2. Estas reações são apresentadas por classe de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$). 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 virais Infeções bacterianas Infeções fúngicas
Doenças do sangue e do sistema linfático		
	Muito frequentes	Neutropenia ^a Linfopenia ^a Leucopenia ^a Anemia ^a Trombocitopenia ^a Coagulopatia
Doenças do sistema imunitário		
	Muito frequentes	Síndrome de libertação de citocinas ^b Hipogamaglobulinemia
Doenças do metabolismo e nutrição		
	Muito frequentes	Hipofosfatemia ^a Diminuição do apetite
	Frequentes	Desidratação Hipoalbuminemia ^a
Perturbações do foro psiquiátrico		
	Muito frequentes	Insónia Delírio Ansiedade
Doenças do sistema nervoso		
	Muito frequentes	Encefalopatia Tremor Cefaleia Afasia Tonturas Neuropatia
	Frequentes	Ataxia Convulsão

Classe de sistemas de órgãos (CSO)	Frequência	Reações adversas
		Pressão intracraniana aumentada
Cardiopatias		
	Muito frequentes	Taquicardias Bradicardias
	Frequentes	Arritmias não ventriculares
Vasculopatias		
	Muito frequentes	Hipotensão Hipertensão Trombose
	Frequentes	Hemorragia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
	Muito frequentes	Tosse Derrame pleural Dispneia Hipoxia
	Frequentes	Insuficiência respiratória Edema pulmonar
Doenças gastrointestinais		
	Muito frequentes	Obstipação Náuseas Diarreia Dor na boca Dor abdominal Vômitos Disfagia
	Frequentes	Boca seca
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
	Muito frequentes	Erupção cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
	Muito frequentes	Disfunção motora Dor musculoesquelética
Doenças renais e urinárias		
	Muito frequentes	Insuficiência renal Débito urinário diminuído
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
	Muito frequentes	Fadiga Edema Pirexia Dor Arrepios
Exames complementares de diagnóstico		
	Muito frequentes	Alanina aminotransferase aumentada ^a Aspartato aminotransferase aumentada ^a Hipocaliemia ^a Hiponatremia ^a Hipocalcemia ^a Ácido úrico no sangue aumentado ^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.		

Descrição de reações adversas selecionadas

Síndrome de libertação de citocinas

Observou-se a SLC em 91% dos doentes. Quinze por cento (15%) 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 10 dias (intervalo: 1 a 50 dias). Todos os doentes (100%) recuperaram da SLC.

Os sinais ou sintomas mais frequentes associados a SLC, em doentes que apresentaram SLC, incluíram: pirexia (99%), hipotensão (60%), hipoxia (37%), arrepios (33%), taquicardia (27%), cefaleia (24%), fadiga (16%), náuseas (13%), alanina aminotransferase aumentada (13%), aspartato aminotransferase aumentada (12%), diarreia (11%) e taquicardia sinusal (11%). As reações adversas graves que podem estar associadas a SLC incluíram: hipotensão, pirexia, hipoxia, lesão renal aguda e taquicardia. 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 68% dos doentes. Trinta e três por cento (33%) dos doentes apresentaram reações adversas de Grau 3 ou superior (graves ou potencialmente fatais). O tempo mediano até ao início foi de 8 dias (intervalo: 1 a 262 dias). Os acontecimentos neurológicos foram resolvidos em 47 de 56 doentes com uma duração mediana de 13 dias (intervalo: 1 a 567 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. Oitenta e cinco 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 incluíram: encefalopatia (51%), tremor (38%), afasia (20%) e delírio (18%). Foram notificadas reações adversas graves em doentes tratados com Tecartus, incluindo encefalopatia (26%), afasia (6%) e convulsões (2%). Ocorreram 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 6% dos doentes após a perfusão com Tecartus. Observou-se a ocorrência de infeções em 56% dos doentes no estudo ZUMA-2. Ocorreram infeções de Grau 3 ou superior (graves, potencialmente fatais ou fatais) em 32% dos doentes, incluindo infeções por agentes patogénicos não especificados, bacterianos e virais em 26%, 6% 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 de 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 55% dos doentes, que incluiu trombocitopenia (38%), neutropenia (37%) e anemia (17%). Ver a secção 4.4 para orientações de gestão.

Hipogamaglobulinemia

Observou-se a ocorrência de hipogamaglobulinemia em 16% dos doentes no estudo ZUMA-2. 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. Com base num rastreio inicial, 17 doentes testaram positivo para anticorpos; contudo, um ensaio ortogonal de confirmação em células demonstrou que todos os 17 doentes eram negativos para anticorpos em todos os pontos temporais analisados. 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.

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:

*Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)*

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

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; código ATC: **ainda não atribuído**

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

No estudo ZUMA-2, 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 entre o dia 4 e o dia 8 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, é previsível 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 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 total, 74 doentes foram incluídos (ou seja, submetidos a leucaferese) e 68 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 de depleção linfocitária devido a fibrilhação auricular ativa em curso. A população ITT foi definida como todos os doentes submetidos a leucaferese. A Tabela 4 apresenta um resumo das características basais dos doentes.

Tabela 4 Resumo das características basais do estudo ZUMA-2

Categoria	Todos submetidos a leucaferese (ITT)
	(N = 74)
<i>Idade (anos)</i>	
Mediana (mín.; máx.)	65 (38; 79)
≥ 65	58%
Sexo masculino	84%
Mediana do número de terapêuticas prévias (mín.; máx.)	3 (1; 5)
<i>Subgrupo de doentes com doença recidivante/refratária</i>	
Recidivante após TCEA	42%
Refratário à última terapêutica para LCM	39%
Recidivante após a última terapêutica para LCM	19%
Doentes com estágio de doença IV	86%
Doentes com envolvimento da medula óssea	51%
<i>Caracterização morfológica</i>	
LCM clássico	54%
LCM blastoide	26%
Outra	1%
Desconhecido	19%
<i>Recebeu terapêutica de ponte (bridging therapy)</i>	
Sim	38%
Não	62%
<i>Ki-67 (IHQ) por laboratório central</i>	
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 de 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 quimioterapia de ponte (*bridging chemotherapy*) entre a leucaferese e a quimioterapia de 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.

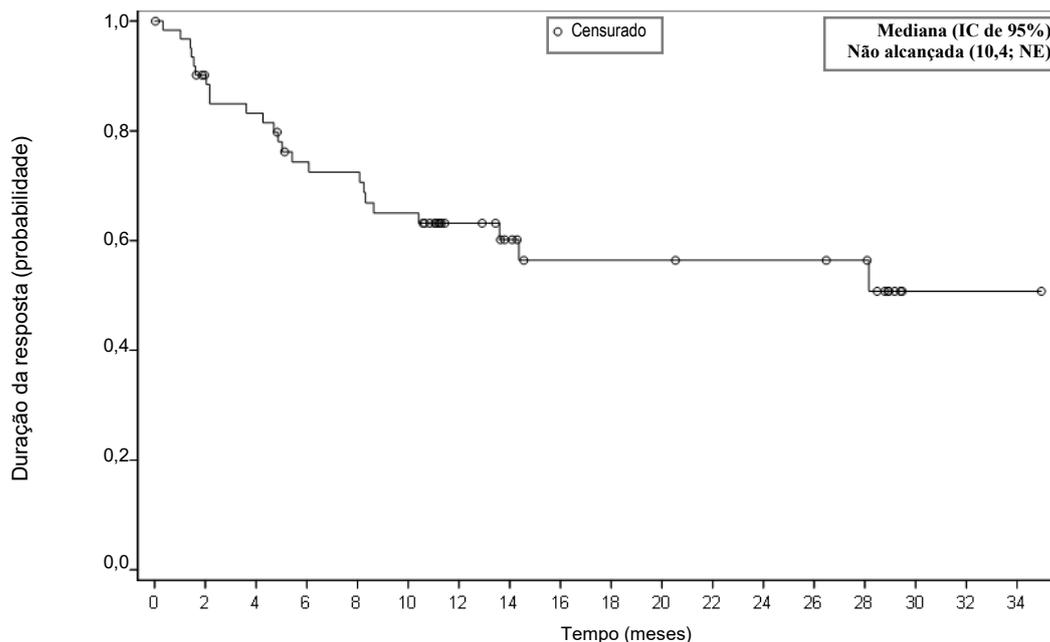
O critério de avaliação primário foi a taxa de resposta objetiva (TRO), determinada segundo os critérios de Lugano de 2014, avaliada por uma comissão de revisão independente. Os critérios de avaliação secundários incluíram a duração da resposta (DR), a sobrevivência global (SG), a sobrevivência livre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

Foi definido *a priori* um 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 ($p < 0,0001$). Os resultados no conjunto ITT são apresentados na Tabela 5.

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

Categoria	Todos submetidos a leucaferese^a (ITT) (N = 74)
Taxa de resposta objetiva (TRO), n (%) [IC de 95%]	62 (84%) [73,4; 91,3]
RC n (%) [IC de 95%]	44 (59%) [47,4; 70,7]
RP n (%) [IC de 95%]	18 (24%) [15,1; 35,7]
Duração da resposta (DR)^b	
Mediana em meses [IC de 95%]	NA [10,4; NE]
Intervalo ^c em meses	0,0+; 35,0+
Respostas em curso, RC+RP, RC, n (%) ^d	32 (43%); 30 (41%)
Sobrevivência livre de progressão	
Mediana, meses [IC de 95%]	16,2 [9,9; NE]
Sobrevivência global	
Mediana, meses [IC de 95%]	NA [24,6; NE]
SG a 6 meses (%) [IC de 95%]	83,6 [72,9; 90,3]
SG a 12 meses (%) [IC de 95%]	76,6 [65,1; 84,8]
SG a 24 meses (%) [IC de 95%]	66,5 [52,8; 77,1]
Seguimento mediano em meses (mín., máx.)	16,8 [7,2; 37,6]
IC, intervalo de confiança; RC, remissão completa; ITT, intenção de tratar; NE, não estimável; NA, não alcançado; SG, sobrevivência global; RP, remissão parcial.	
a Dos 74 doentes que foram incluídos (ou seja, submetidos a leucaferese), 69 doentes receberam quimioterapia de 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 conjunto “intenção de tratar”



População pediátrica

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 linfoma de células do manto (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após a perfusão de Tecartus, 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.

Observou-se uma associação entre o número de células T CAR anti-CD19 no sangue e a resposta objetiva (RC ou RP) (Tabela 6).

Tabela 6 Parâmetros cinéticos 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 <i>p</i>
Valor máximo (células/ μ l) Mediana [mín.; máx.]; n	97,52 [0,24; 2589,47]; 62	0,39 [0,16; 22,02]; 5	0,0020
AUC ₀₋₂₈ (células/ μ l·dias) 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/ μ l nos doentes com idade ≥ 65 anos (n = 39) e de 112,45 células/ μ l nos doentes com idade < 65 anos (n = 28). A AUC mediana das células T CAR anti-CD19 foi de 876,48 células/ μ l·dia nos doentes com idade ≥ 65 anos e de 1640,21 células/ μ l·dia nos doentes com idade < 65 anos.

O género não teve impacto significativo na $AUC_{\text{Dia } 0-28}$ e na $C_{\text{máx.}}$ 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 dos excipientes

Cryostor CS10
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

Tecartus permanece estável durante 1 ano quando conservado congelado na fase de vapor de azoto líquido (≤ -150 °C).

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

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.

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 para o transporte e a eliminação do medicamento

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

Tecartus contém células de sangue humano geneticamente modificadas. Devem ser seguidas as orientações locais para o manuseamento de resíduos de materiais de origem humana no que diz respeito ao medicamento não utilizado ou resíduos. Todo o material que tenha estado em contacto com Tecartus (resíduos líquidos ou sólidos) deve ser manuseado e eliminado de acordo com as orientações locais para o manuseamento de resíduos de materiais de origem humana.

Tem de ser evitada a exposição accidental a Tecartus. Devem ser seguidas as orientações locais para o manuseamento de materiais de origem humana no caso de exposição accidental, 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.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) 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: 18 de novembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

04/2022

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