

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tecartus 0,4 – 2×10^8 células dispersión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

2.1 Descripción general

Tecartus (brexucabtagén autoleucel) es un producto basado en células autólogas modificadas genéticamente que contiene células T transducidas *ex vivo* utilizando un vector retroviral que expresa un receptor de antígeno quimérico anti-CD19 (CAR, por sus siglas en inglés) que comprende un fragmento variable de cadena única (scFv) anti-CD19 murino unido al dominio coestimulador CD28 y al dominio de señalización CD3-zeta.

2.2. Composición cualitativa y cuantitativa

Linfoma de células del manto

Cada bolsa para perfusión específica de cada paciente de Tecartus contiene brexucabtagén autoleucel en una concentración dependiente del lote de células T autólogas modificadas genéticamente para expresar el receptor de antígeno quimérico anti-CD19 (células T CAR positivas viables). El medicamento se acondiciona en una bolsa para perfusión que contiene una dispersión celular para perfusión para una dosis objetivo de 2×10^6 células T CAR positivas anti-CD19 viables/kg de peso corporal (intervalo: 1×10^6 – 2×10^6 células/kg), con un máximo de 2×10^8 células T CAR positivas anti-CD19 viables suspendidas en una solución de Cryostor CS10.

Cada bolsa para perfusión contiene aproximadamente 68 ml de dispersión para perfusión.

Leucemia linfoblástica aguda

Cada bolsa para perfusión específica de cada paciente de Tecartus contiene brexucabtagén autoleucel en una concentración dependiente del lote de células T autólogas modificadas genéticamente para expresar el receptor de antígeno quimérico anti-CD19 (células T CAR positivas viables). El medicamento se acondiciona en una bolsa para perfusión que contiene una dispersión celular para perfusión para una dosis objetivo de 1×10^6 células T CAR positivas anti-CD19 viables/kg de peso corporal, con un máximo de 1×10^8 células T CAR positivas anti-CD19 viables suspendidas en una solución de Cryostor CS10.

Cada bolsa para perfusión contiene aproximadamente 68 ml de dispersión para perfusión.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 300 mg de sodio.

Cada dosis contiene de 0,05 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) por ml de Tecartus.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión para perfusión.

Dispersión de transparente a opaca, de color blanca a roja.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Linfoma de células del manto

Tecartus está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de células del manto (LCM) refractario o en recaída después de dos o más líneas de tratamiento sistémico, incluido un inhibidor de la tirosina-quinasa de Bruton (BTK, por sus siglas en inglés).

Leucemia linfoblástica aguda

Tecartus está indicado para el tratamiento de pacientes adultos de 26 años de edad y mayores con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B refractaria o en recaída.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Tecartus se debe administrar en un centro médico cualificado, por un médico con experiencia en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y que haya recibido formación sobre la administración y el manejo de pacientes tratados con Tecartus.

Antes de la perfusión debe estar disponible al menos 1 dosis de tocilizumab y un equipo de asistencia de urgencias para su uso en caso de síndrome de liberación de citocinas (SLC). El centro médico cualificado debe tener acceso a una dosis adicional de tocilizumab en un plazo de 8 horas después de cada dosis previa. En el caso excepcional de que tocilizumab no esté disponible debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, deben estar disponibles medidas alternativas adecuadas para tratar el SLC en lugar de tocilizumab antes de la perfusión.

Posología

Tecartus está destinado solo para uso autólogo (ver sección 4.4).

Linfoma de células del manto

El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contiene una dispersión para perfusión de células T-CAR positivas viables en una bolsa para perfusión. La dosis objetivo es de 2×10^6 células T-CAR positivas viables por kg de peso corporal (intervalo: 1×10^6 – 2×10^6 células/kg), con un máximo de 2×10^8 células T CAR positivas viables para pacientes que pesen 100 kg o más.

Se recomienda administrar Tecartus de 3 a 14 días después de haber completado la quimioterapia de linfodepleción en los pacientes con LCM. Se debe confirmar la disponibilidad del tratamiento antes de comenzar el tratamiento de linfodepleción.

Pretratamiento (quimioterapia de linfodepleción) para pacientes con LCM

- Se debe administrar un tratamiento quimioterápico de linfodepleción que consiste en 500 mg/m² de ciclofosfamida por vía intravenosa y 30 mg/m² de fludarabina por vía intravenosa antes de administrar la perfusión de Tecartus. Los días recomendados son el quinto, cuarto y tercer día previo a la perfusión de Tecartus.

Leucemia linfoblástica aguda

El tratamiento consiste en una dosis única para perfusión que contiene una dispersión para perfusión de células T CAR positivas viables en una bolsa para perfusión. La dosis objetivo es de 1 x 10⁶ células T CAR positivas viables por kg de peso corporal, con un máximo de 1 x 10⁸ células T CAR positivas viables para pacientes que pesen 100 kg o más.

Se recomienda administrar Tecartus de 2 a 14 días después de haber completado la quimioterapia de linfodepleción en los pacientes con LLA. Se debe confirmar la disponibilidad del tratamiento antes de comenzar el tratamiento de linfodepleción.

Pretratamiento (quimioterapia de linfodepleción) para pacientes con LLA

Se debe administrar un tratamiento quimioterápico de linfodepleción que consiste en 900 mg/m² de ciclofosfamida por vía intravenosa durante 60 minutos antes de administrar la perfusión de Tecartus. Se recomienda realizarlo el segundo día antes de la perfusión de Tecartus. Se debe administrar 25 mg/m² de fludarabina por vía intravenosa durante 30 minutos antes de administrar la perfusión de Tecartus. Los días recomendados son el cuarto, tercer y segundo día previo a la perfusión de Tecartus.

Linfoma de células del manto y leucemia linfoblástica aguda

Premedicación

- Para minimizar las potenciales reacciones agudas a la perfusión, se recomienda administrar a los pacientes entre 500 y 1.000 mg de paracetamol por vía oral y de 12,5 a 25 mg de difenhidramina por vía intravenosa u oral (o un medicamento equivalente), aproximadamente 1 hora antes de la perfusión de Tecartus.
- No se recomienda el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos (ver sección 4.5).

Monitorización antes de la perfusión

- En algunos grupos de pacientes de riesgo, puede estar indicado retrasar la perfusión de Tecartus (ver sección 4.4 Motivos para retrasar el tratamiento).

Monitorización después de la perfusión

- Se debe monitorizar a los pacientes a diario durante los primeros 7 días después de la perfusión para detectar signos y síntomas de un posible SLC, de acontecimientos neurológicos y otras toxicidades. Los médicos pueden considerar la hospitalización durante los primeros 7 días o ante los primeros signos o síntomas de SLC y/o acontecimientos neurológicos.
- Tras los primeros 7 días después de la perfusión, se monitorizará al paciente a criterio del médico.
- El paciente debe permanecer en un lugar próximo al centro médico cualificado al menos durante las 4 semanas posteriores a la perfusión.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad.

Pacientes seropositivos para el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC) o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

No hay experiencia en la fabricación de Tecartus en pacientes con resultado positivo para VIH, infección activa de VHB o de VHC. Por lo tanto, no se ha establecido todavía la relación beneficio/riesgo en esta población.

Población pediátrica

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

Forma de administración

Tecartus está destinado solo para uso intravenoso.

Tecartus no se debe irradiar. NO use un filtro de leucodepleción.

Antes de la administración, se debe confirmar que la identidad del paciente coincide con la información que figura para ese paciente únicamente en la bolsa para perfusión y el contenedor de Tecartus.

Administración

- No se debe utilizar un filtro de leucodepleción.
- Es necesario comprobar que tocilizumab y el equipo para emergencias se encuentran disponibles antes de la perfusión y durante el periodo de monitorización del paciente. En el caso excepcional de que tocilizumab no esté disponible debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, deben estar disponibles medidas alternativas adecuadas para tratar el SLC en lugar de tocilizumab antes de la perfusión.
- Solo para uso autólogo, compruebe que la ID del paciente coincida con los identificadores de paciente de la bolsa para perfusión de Tecartus.
- Una vez que haya cebado las vías, perfunda todo el contenido de la bolsa para perfusión de Tecartus en 30 minutos, ya sea por gravedad o mediante una bomba peristáltica.

Para obtener instrucciones detalladas sobre la preparación, la administración, la exposición accidental y la eliminación de Tecartus, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

Se deben considerar las contraindicaciones de la quimioterapia de linfodepleción.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

Uso autólogo

Tecartus está destinado exclusivamente para uso autólogo y bajo ninguna circunstancia, se debe administrar a otros pacientes. Antes de la perfusión, se debe comprobar que la identidad del paciente coincide con los identificadores del paciente en la bolsa para perfusión y el contenedor de Tecartus. No perfunda Tecartus si la información de la etiqueta del contenedor específica del paciente no coincide con la identidad del paciente que se va a tratar.

Generales

Se deben considerar las advertencias y precauciones de la quimioterapia de linfodepleción.

Motivos para retrasar el tratamiento

Debido a los riesgos asociados al tratamiento con Tecartus, se debe retrasar la perfusión si un paciente presenta alguna de las siguientes afecciones:

- Reacciones adversas graves no resueltas (en especial reacciones pulmonares, reacciones cardíacas o hipotensión), que incluyen las de quimioterapias previas.
- Infección activa no controlada o enfermedad inflamatoria.
- Enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) activa.

En algunos casos, puede que se deba retrasar el tratamiento tras la administración de la pauta de quimioterapia de linfodepleción. Si la administración de la perfusión se retrasa más de 2 semanas después de que el paciente haya recibido la quimioterapia de linfodepleción, será necesario administrar de nuevo una pauta de quimioterapia de linfodepleción (ver sección 4.2).

Monitorización después de la perfusión

Se debe monitorizar a los pacientes a diario durante los primeros 7 días después de la perfusión para detectar signos y síntomas de un posible SLC, de acontecimientos neurológicos y otras toxicidades. Los médicos pueden considerar la hospitalización durante los primeros 7 días o ante los primeros signos o síntomas de SLC y/o acontecimientos neurológicos. Tras los primeros 7 días después de la perfusión, se monitorizará al paciente a criterio del médico.

Los pacientes deben permanecer en un lugar próximo al centro médico cualificado al menos durante las 4 semanas posteriores a la perfusión y buscar atención médica de inmediato en caso de que presenten signos o síntomas de SLC o de que se produzcan reacciones adversas neurológicas. Se considerará la necesidad de monitorizar las constantes vitales y las funciones orgánicas, en función de la gravedad de la reacción.

Pruebas de serología

Se deben realizar pruebas de detección del VHB, VHC y VIH antes de la obtención de células para la elaboración de Tecartus (ver sección 4.2).

Donación de sangre, órganos, tejidos y células

Los pacientes tratados con Tecartus no donarán sangre, órganos, tejidos ni células para trasplante.

Linfoma activo del sistema nervioso central (SNC)

No existe experiencia de uso de este medicamento en pacientes con linfoma activo del SNC, definido como metástasis cerebrales confirmadas mediante pruebas de imagen. En el caso de la LLA, se trató con Tecartus a pacientes con afectación del sistema nervioso central asintomática de nivel máximo SNC-2 (definido como leucocitos < 5/ μ l en líquido cefalorraquídeo con presencia de linfoblastos) sin cambios neurológicos clínicamente evidentes; sin embargo, los datos son limitados en esta población. Por lo tanto, no se ha establecido la relación beneficio/riesgo de Tecartus en estas poblaciones.

Enfermedades concomitantes

Los pacientes con un trastorno activo o antecedentes de un trastorno del SNC o con función renal, hepática, pulmonar o cardíaca inadecuada fueron excluidos de los estudios. Es probable que estos pacientes sean más vulnerables a las consecuencias de las reacciones adversas descritas a continuación y necesiten atención especial.

Síndrome de liberación de citocinas (SLC)

Casi todos los pacientes experimentaron un cierto grado de SLC. Con el uso de Tecartus se observó SLC grave, que puede ser mortal, con una mediana del tiempo hasta la aparición de 3 días (intervalo: de 1 a 13 días). Se debe monitorizar estrechamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de estos acontecimientos, como fiebre alta, hipotensión, hipoxia, escalofríos, taquicardia y cefalea (ver sección 4.8). El tratamiento del SLC quedará a criterio del médico, en función del cuadro clínico del paciente y según el algoritmo de tratamiento para el SLC que se proporciona en la Tabla 1.

Para el diagnóstico de SLC es necesario excluir otras causas alternativas de la respuesta inflamatoria sistémica, incluida la infección.

Tratamiento del síndrome de liberación de citocinas asociado a Tecartus

Antes de la perfusión de Tecartus debe estar disponible en el centro al menos 1 dosis de tocilizumab por paciente para su administración, un inhibidor del receptor de la interleucina 6 (IL-6). El centro médico cualificado donde se administra el tratamiento debe tener acceso a una dosis adicional de tocilizumab en un plazo de 8 horas después de cada dosis previa. En el caso excepcional de que tocilizumab no esté disponible debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, el centro donde se administra el tratamiento debe tener acceso a medidas alternativas adecuadas para tratar el SLC en lugar de tocilizumab.

Se han desarrollado algoritmos de tratamiento para aliviar algunos de los síntomas del SLC que experimentan los pacientes que reciben tratamiento con Tecartus. Estos incluyen el uso de tocilizumab o tocilizumab y corticosteroides, tal y como se resume en la Tabla 1. Se debe monitorizar a los pacientes que experimentan SLC de grado 2 o superior (p. ej., hipotensión, que no responde al tratamiento con fluidoterapia o hipoxia que requiere oxigenación suplementaria) mediante telemetría cardíaca continua y

pulsioximetría. Se debe considerar realizar un ecocardiograma para evaluar la función cardíaca a los pacientes que experimentan SLC grave. Se debe considerar tratamiento de soporte, en cuidados intensivos, en el caso de SLC grave o potencialmente mortal.

Se sabe que el SLC está asociado a una disfunción orgánica (p. ej., hepática, renal, cardíaca y pulmonar). Además, es posible que se observe un agravamiento de patologías orgánicas subyacentes en el marco del SLC. Se debe tratar a los pacientes con alteración cardíaca clínicamente significativa según las pautas habituales de cuidados intensivos y se considerarán medidas como la ecocardiografía. En algunos casos, es posible que el paciente desarrolle síndrome de activación macrofágica (SAM) y linfocitosis hemofagocítica (LHH) en el marco del SLC.

Se considerará una evaluación para determinar la presencia de síndrome de activación macrofágica/linfocitosis hemofagocítica (SAM/LHH) en el caso de pacientes con SLC grave o que no responde al tratamiento.

Tecartus sigue expandiéndose y persiste después de la administración de tocilizumab y corticoesteroides. No se recomienda administrar antagonistas del factor de necrosis tumoral (FNT) para tratar el SLC que se asocia al tratamiento con Tecartus.

Tabla 1 Clasificación y pautas para el tratamiento del SLC

Grado del SLC (a)	Tocilizumab	Corticoesteroides
Grado 1 Los síntomas solo requieren tratamiento sintomático (p. ej., fiebre, náuseas, fatiga, cefalea, mialgia, malestar general).	Si no se observa una mejoría tras 24 horas, administrar 8 mg/kg de tocilizumab por vía intravenosa durante 1 hora (no exceder los 800 mg).	N/P
Grado 2 Los síntomas requieren y responden a una intervención moderada. Necesidad de oxígeno inferior al 40 % de FiO ₂ o hipotensión que responde al tratamiento con fluidoterapia o una dosis baja de un vasopresor, o toxicidad orgánica de grado 2 (b).	Administrar 8 mg/kg de tocilizumab (c) por vía intravenosa durante 1 hora (no exceder dosis de 800 mg). Repetir la administración de tocilizumab cada 8 horas en caso necesario, si no responde a la administración de líquidos por vía intravenosa o a un aumento del oxígeno suplementario. Se debe limitar a un máximo de 3 dosis en un periodo de 24 horas; 4 dosis en total como máximo si no se observa una mejoría clínica de los signos y los síntomas de SLC o, si no responde a la segunda dosis o a dosis posteriores de tocilizumab, se debe considerar el uso de medidas alternativas para el tratamiento del SLC. Si se observa una mejoría, interrumpir el tratamiento con tocilizumab.	Si no se observa una mejoría en las 24 horas siguientes al comienzo de la administración de tocilizumab, se tratará conforme a las pautas para el grado 3. Si se observa una mejoría, retirar los corticoesteroides de forma gradual y se tratará conforme a las pautas para el grado 1.

Grado del SLC (a)	Tocilizumab	Corticoesteroides
Grado 3 Los síntomas requieren y responden a una intervención agresiva. Necesidad de oxígeno igual o superior al 40 % de FiO ₂ o hipotensión que requiere tratamiento con una dosis elevada de un vasopresor o con múltiples vasopresores, o toxicidad orgánica de grado 3 o transaminasas elevadas de grado 4.	Conforme a las pautas para el grado 2	Administrar 1 mg/kg de metilprednisolona por vía intravenosa dos veces al día o el equivalente de dexametasona (p. ej., 10 mg por vía intravenosa cada 6 horas) hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 y, después retirar los corticoesteroides de forma gradual. Si se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 2. Si no se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 4.
Grado 4 Síntomas potencialmente mortales. Necesidad de soporte respiratorio o hemodiálisis veno-venosa continua o toxicidad orgánica de grado 4 (que excluye las transaminasas elevadas).	Conforme a las pautas para el grado 2	Administrar 1.000 mg de metilprednisolona al día por vía intravenosa durante 3 días. Si se observa una mejoría, se retirarán los corticoesteroides de forma gradual y se tratará conforme a las pautas para el grado 3. Si no se observa una mejoría, se debe considerar el uso de inmunosupresores diferentes.

N/P = no procede/no disponible.

(a) Lee et al 2014.

(b) Consulte la Tabla 2 para el tratamiento de reacciones adversas neurológicas.

(c) Consulte la ficha técnica o resumen de las características del producto de tocilizumab para obtener información detallada.

Reacciones adversas neurológicas

Se han observado muy frecuentemente reacciones adversas neurológicas graves, también conocidas como síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras (ICANS, por sus siglas en inglés), que pueden ser potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con Tecartus. La mediana del tiempo hasta la aparición fue de 7 días (intervalo: de 1 a 262 días) tras la perfusión de Tecartus (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes que experimentan toxicidad neurológica de grado 2 o superior/ICANS mediante telemetría cardíaca continua y pulsioximetría. Se debe proporcionar tratamiento de soporte en cuidados intensivos en el caso de toxicidad neurológica grave/ICANS o potencialmente mortal. Se debe considerar la administración de fármacos anticonvulsivos sin efectos sedantes, de acuerdo con las indicaciones clínicas, en el caso de reacciones adversas de grado 2 o superior. Se han desarrollado algoritmos de tratamiento para aliviar las reacciones adversas neurológicas que experimentan los pacientes que reciben tratamiento con Tecartus. Estos incluyen el uso de tocilizumab (en caso de SLC concurrente) y/o corticoesteroides para el tratamiento de reacciones adversas neurológicas de intensidad moderada, grave o potencialmente mortales, tal y como se resume en la Tabla 2.

Tabla 2 Clasificación y pautas para el tratamiento de reacciones adversas neurológicas/ICANS

Evaluación de la clasificación	SLC concurrente	SLC no concurrente
Grado 2	<p>Administrar tocilizumab según lo establecido en la Tabla 1 para el tratamiento del SLC de grado 2.</p> <p>Si no se observa una mejoría en las 24 horas siguientes al comienzo de la administración de tocilizumab, administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y, después retirar los corticoesteroides de forma gradual.</p> <p>Si se observa una mejoría, se interrumpirá el tratamiento con tocilizumab.</p> <p>Si todavía no se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 3.</p>	<p>Administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior.</p> <p>Si se observa una mejoría, retirar los corticoesteroides de forma gradual.</p>
Considerar la administración de fármacos anticonvulsivos sin efectos sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de crisis convulsivas.		
Grado 3	<p>Administrar tocilizumab según lo establecido en la Tabla 1 para el tratamiento del SLC de grado 2.</p> <p>Además, administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa con la primera dosis de tocilizumab y repetir la administración cada 6 horas. Continuar con la administración de dexametasona hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y después retirar de forma gradual los corticoesteroides.</p> <p>Si se observa una mejoría, se interrumpirá el tratamiento con tocilizumab y se tratará conforme a las pautas para el grado 2.</p> <p>Si todavía no se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 4.</p>	<p>Administrar 10 mg de dexametasona por vía intravenosa cada 6 horas.</p> <p>Continuar con la administración de dexametasona hasta que el acontecimiento revierta a grado 1 o inferior y después retirar los corticoesteroides de forma gradual.</p> <p>Si no se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 4.</p>
Considerar la administración de fármacos anticonvulsivos sin efectos sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las crisis convulsivas.		
Grado 4	<p>Administrar tocilizumab según lo establecido en la Tabla 1 para el tratamiento del SLC de grado 2.</p> <p>Administrar 1.000 mg de metilprednisolona al día, por vía intravenosa, con la primera dosis de tocilizumab y continuar con la administración de 1.000 mg de metilprednisolona al día por vía intravenosa durante 2 días más.</p> <p>Si se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 3.</p> <p>Si no se observa una mejoría, se debe considerar el uso de inmunosupresores diferentes.</p>	<p>Administrar 1.000 mg de metilprednisolona al día por vía intravenosa durante 3 días.</p> <p>Si se observa una mejoría, se tratará conforme a las pautas para el grado 3.</p> <p>Si no se observa una mejoría, se debe considerar el uso de inmunosupresores diferentes.</p>
Considerar la administración de fármacos anticonvulsivos sin efectos sedantes (p. ej., levetiracetam) para la profilaxis de las crisis convulsivas.		

Infecciones y neutropenia febril

Se han observado de manera muy frecuente infecciones graves, que pueden ser potencialmente mortales, con el uso de Tecartus (ver sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección antes, durante y después de la perfusión y se les proporcionará el tratamiento adecuado. Se debe administrar antibióticos para un tratamiento profiláctico conforme a las directrices del centro.

Se ha observado neutropenia febril en pacientes después de la perfusión de Tecartus (ver sección 4.8) y puede ser concurrente con SLC. En caso de neutropenia febril, se debe valorar la posibilidad de infección y tratar con antibióticos de amplio espectro, líquidos y otro tratamiento de soporte de acuerdo con las indicaciones médicas.

En pacientes inmunosuprimidos, se han comunicado infecciones oportunistas potencialmente mortales y mortales, incluidas infecciones fúngicas diseminadas y reactivación vírica (p. ej., HHV-6 y leucoencefalopatía multifocal progresiva). Se debe considerar la posibilidad de estas infecciones en pacientes con acontecimientos neurológicos y llevar a cabo evaluaciones de diagnóstico adecuadas.

Reactivación vírica

Los pacientes tratados con medicamentos dirigidos contra las células B podrían experimentar una reactivación vírica, p. ej., una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que puede provocar hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y la muerte.

Citopenias prolongadas

Es posible que los pacientes presenten citopenias durante varias semanas después de la quimioterapia de linfodepleción y de la perfusión de Tecartus y deben ser tratados conforme a las directrices del centro. Se han notificado de forma muy frecuente citopenias prolongadas de grado 3 o superior después de la perfusión de Tecartus, incluidas trombocitopenia, neutropenia y anemia (ver sección 4.8). Se debe realizar un hemograma completo después de la perfusión de Tecartus.

Hipogammaglobulinemia

Los pacientes que reciben tratamiento con Tecartus pueden presentar aplasia de células B provocando una hipogammaglobulinemia. Se ha observado de manera muy frecuente hipogammaglobulinemia en pacientes que recibieron tratamiento con Tecartus (ver sección 4.8). La hipogammaglobulinemia predispone a los pacientes a infecciones. Se deben monitorizar los niveles de inmunoglobulinas después del tratamiento con Tecartus y se implementarán medidas preventivas para minimizar el riesgo de infección, profilaxis antibiótica y tratamiento reconstitutivo de inmunoglobulinas en el caso de infecciones recurrentes, conforme a las directrices del centro.

Reacciones de hipersensibilidad

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad graves, incluida la anafilaxia, debido al DMSO o a la gentamicina residual en Tecartus.

Neoplasias malignas secundarias incluyendo las de origen de las células T

Los pacientes tratados con Tecartus pueden desarrollar neoplasias malignas secundarias. Se han notificado tumores malignos de células T tras el tratamiento de tumores malignos hematológicos con terapia celular CART dirigida a BCMA o CD19. Se han notificado neoplasias malignas de células T, incluyendo neoplasias CAR-positivas, en el plazo de semanas y hasta varios años después de la administración de una terapia de células T dirigida a CD19 o BCMA. Se han producido desenlaces mortales. Se debe monitorizar a los pacientes para la detección de neoplasias malignas secundarias a lo largo de toda su vida. En caso de que se presente una neoplasia maligna secundaria, se contactará con el laboratorio farmacéutico para obtener instrucciones sobre la obtención de muestras del paciente para las pruebas.

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se ha observado de forma ocasional SLT, que puede ser grave. Para minimizar el riesgo de SLT, los pacientes con ácido úrico elevado o una carga tumoral elevada deben recibir alopurinol o profilaxis alternativa antes de la perfusión de Tecartus. Se deben monitorizar los signos y síntomas de SLT y tratar los acontecimientos conforme a las directrices del centro.

Trasplante previo de progenitores hematopoyéticos (EICH)

No se recomienda el tratamiento de pacientes que se han sometido a un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos y que padecen EICH crónica o aguda activa debido al riesgo potencial de Tecartus en el empeoramiento de la EICH.

Tratamiento previo con terapia anti-CD19

No se recomienda Tecartus si el paciente ha sufrido una recaída con enfermedad negativa para CD19 después del tratamiento previo con terapia anti-CD19.

Leucemia linfoblástica aguda negativa para CD19

No se recomienda Tecartus en pacientes con enfermedad negativa para CD19 ni con un estado de CD19 no confirmado.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene 300 mg de sodio por perfusión, equivalente al 15 % de la ingesta diaria máxima de sodio de 2 g recomendada por la OMS para un adulto.

Seguimiento a largo plazo

Está previsto inscribir a los pacientes en un registro con el fin de entender mejor la seguridad y la eficacia a largo plazo de Tecartus.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Tecartus.

El uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos puede interferir en la actividad de Tecartus. Por lo tanto, no se recomienda el uso profiláctico de corticoesteroides sistémicos antes de la perfusión (ver sección 4.2).

La administración de corticoesteroides según las directrices para el tratamiento de la toxicidad, no afecta a la expansión y la persistencia de las células T CAR.

Vacunas con virus vivos

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos durante o después del tratamiento con Tecartus. Como medida de precaución, no se recomienda la administración de vacunas con virus vivos durante por lo menos las 6 semanas previas al comienzo de la quimioterapia de linfodepleción, durante el tratamiento con Tecartus y hasta la recuperación del sistema inmunitario después del tratamiento.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en mujeres y hombres

Es necesario comprobar la presencia o ausencia de embarazo en las mujeres en edad fértil antes de comenzar el tratamiento con Tecartus.

Para más información respecto a la necesidad del uso de anticonceptivos eficaces en pacientes que reciben una quimioterapia de linfodepleción, ver la ficha técnica o resumen de las características del producto de la quimioterapia de linfodepleción.

No hay datos suficientes sobre la exposición para poder proporcionar una recomendación respecto a la duración del uso de métodos anticonceptivos después del tratamiento con Tecartus.

Embarazo

No hay datos disponibles del uso de Tecartus en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en animales sobre toxicidad para la reproducción y el desarrollo con Tecartus para evaluar su potencial de causar daños al feto cuando se administra a mujeres embarazadas (ver sección 5.3).

Se desconoce si Tecartus tiene la posibilidad de pasar al feto. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción, si las células transducidas atraviesan la barrera placentaria podrían causar toxicidad fetal, incluida linfocitopenia de células B. Por lo tanto, no se recomienda utilizar Tecartus durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se debe informar a las mujeres embarazadas sobre los posibles riesgos para el feto. Se debe consultar al médico sobre la posibilidad de embarazo después del tratamiento con Tecartus.

Se debe considerar la evaluación de los niveles de inmunoglobulinas y células B en lactantes recién nacidos de madres tratadas con Tecartus.

Lactancia

Se desconoce si Tecartus se excreta en la leche materna o si se pasa al lactante. Se debe informar a las mujeres en periodo de lactancia sobre el riesgo potencial para el lactante.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre el efecto de Tecartus en la fertilidad. En estudios realizados en animales no se ha estudiado el efecto en la fertilidad de machos y hembras.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

Debido a la posibilidad de presentar acontecimientos neurológicos, como estado mental alterado o convulsiones, los pacientes deben evitar conducir o utilizar máquinas pesadas o potencialmente peligrosas hasta 8 semanas después de la perfusión, como mínimo, o hasta la resolución de las reacciones adversas neurológicas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Linfoma de células del manto

Los datos de seguridad descritos en esta sección reflejan la exposición a Tecartus en ZUMA-2, un estudio en fase II en el que un total de 82 pacientes con LCM refractario o en recaída recibieron una dosis única de células T CAR positivas viables (2×10^6 o $0,5 \times 10^6$ células T CAR anti-CD19/kg) según una dosis recomendada en función del peso.

Las reacciones adversas más importantes y notificadas con mayor frecuencia fueron SLC (91 %), infecciones (55 %) y encefalopatía (51 %).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 56 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves notificadas de forma más frecuente fueron encefalopatía (26 %), infecciones (28 %) y síndrome de liberación de citocinas (15 %).

Se notificaron reacciones adversas de grado 3 o superior en el 67 % de los pacientes. Las reacciones adversas no hematológicas de grado 3 o superior notificadas de forma más frecuente fueron infecciones (34 %) y encefalopatía (24 %). Las reacciones adversas hematológicas de grado 3 o superior notificadas de forma más frecuente incluyeron neutropenia (99 %), leucopenia (98 %), linfopenia (96 %), trombocitopenia (65 %) y anemia (56 %).

Leucemia linfoblástica aguda

Los datos de seguridad descritos en esta sección reflejan la exposición a Tecartus en ZUMA-3, un estudio en fase I/II en el que un total de 100 pacientes con LLA de precursores de células B refractaria o en recaída recibieron una dosis única de células T CAR positivas viables ($0,5 \times 10^6$, 1×10^6 o 2×10^6 células T CAR anti-CD19/kg) según una dosis recomendada en función del peso.

Las reacciones adversas más importantes y notificadas con mayor frecuencia fueron SLC (91 %), encefalopatía (57 %) e infecciones (41 %).

Se notificaron reacciones adversas graves en el 70 % de los pacientes. Las reacciones adversas graves notificadas de forma más frecuente fueron SLC (25 %), infecciones (22 %) y encefalopatía (21 %).

Se notificaron reacciones adversas de grado 3 o superior en el 76 % de los pacientes. Las reacciones adversas no hematológicas de grado 3 o superior notificadas de forma más frecuente fueron infecciones (27 %), SLC (25 %) y encefalopatía (22 %).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas que se describen en esta sección se identificaron en un total de 182 pacientes expuestos a Tecartus en dos estudios clínicos pivotaes multicéntricos, en el estudio ZUMA-2 (n = 82) y el estudio ZUMA-3 (n = 100). Estas reacciones se presentan de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia observada. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 3 Reacciones adversas identificadas con Tecartus

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones		
	Muy frecuentes	Infecciones por patógenos inespecíficos Infecciones bacterianas Infecciones fúngicas Infecciones víricas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
	Muy frecuentes	Leucopenia ^a Neutropenia ^a Linfopenia ^a Trombocitopenia ^a Anemia ^a Neutropenia febril
	Frecuentes	Coagulopatía
Trastornos del sistema inmunológico		
	Muy frecuentes	Síndrome de liberación de citocinas ^b Hipogammaglobulinemia
	Frecuentes	Hipersensibilidad Linfocitosis hemofagocítica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
	Muy frecuentes	Hipofosfatemia ^a Disminución del apetito Hipomagnesemia Hiperglucemia ^a
	Frecuentes	Hipoalbuminemia ^a Deshidratación
Trastornos psiquiátricos		
	Muy frecuentes	Delirio Ansiedad Insomnio

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso		
	Muy frecuentes	Encefalopatía Temblores Cefalea Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmuno efectoras (ICANS ^{b, c}) Afasia Mareos Neuropatía
	Frecuentes	Crisis convulsivas Ataxia Presión intracraneal elevada
Trastornos cardíacos		
	Muy frecuentes	Taquicardia Bradicardias
	Frecuentes	Arritmias no ventriculares
Trastornos vasculares		
	Muy frecuentes	Hipotensión Hipertensión Hemorragia
	Frecuentes	Trombosis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
	Muy frecuentes	Tos Disnea Derrame pleural Hipoxia
	Frecuentes	Insuficiencia respiratoria Edema pulmonar
Trastornos gastrointestinales		
	Muy frecuentes	Náuseas Diarrea Estreñimiento Dolor abdominal Vómitos Dolor oral
	Frecuentes	Boca seca Disfagia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
	Muy frecuentes	Erupción Trastorno de la piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético Disfunción motora
Trastornos renales y urinarios		
	Muy frecuentes	Insuficiencia renal
	Frecuentes	Micción disminuida

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
	Muy frecuentes	Edema Fatiga Pirexia Dolor Escalofrío
	Frecuentes	Reacción relacionada con la perfusión
Trastornos oculares		
	Frecuentes	Alteración visual
Exploraciones complementarias		
	Muy frecuentes	Alanina aminotransferasa elevada ^a Ácido úrico elevado en sangre ^a Aspartato aminotransferasa elevada ^a Hipocalcemia ^a Hiponatremia ^a Bilirrubina directa elevada ^a Hipopotasemia ^a
	Frecuentes	Bilirrubina elevada ^a
<p>En la Tabla 3 solo se incluyen las citopenias que dieron lugar a (i) secuelas clínicas nuevas o que empeoraron o (ii) que requirieron tratamiento o (iii) ajustes del tratamiento actual.</p> <p>a La frecuencia se basa en el parámetro analítico de grado 3 o superior.</p> <p>b Ver sección «Descripción de reacciones adversas seleccionadas».</p> <p>c La frecuencia del ICANS se ha estimado a partir de los acontecimientos notificados en la experiencia poscomercialización.</p> <p>Fecha de cierre de la base de datos de ZUMA-2: 24 de julio de 2021; Fecha de cierre de la base de datos de ZUMA-3: 23 de julio de 2021</p>		

Descripción de reacciones adversas seleccionadas de ZUMA-2 y ZUMA-3 (n = 182) y de los informes posteriores a la comercialización.

Síndrome de liberación de citocinas

Se observó SLC en el 91 % de los pacientes. Un veinte por ciento (20 %) de los pacientes presentaron SLC de grado 3 o superior (grave o potencialmente mortal). La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas fue de 3 días (intervalo: de 1 a 13 días) y la mediana de la duración fue de 9 días (intervalo: de 1 a 63 días). El noventa y siete por ciento de los pacientes (97 %) se recuperaron del SLC.

Los signos o síntomas más frecuentes asociados al SLC entre los pacientes que experimentaron este síndrome incluyeron pirexia (94 %), hipotensión (64 %), hipoxia (32 %), escalofríos (31 %), taquicardia (27 %), taquicardia sinusal (23 %), cefalea (22 %), fatiga (16 %) y náuseas (13 %). Las reacciones adversas graves que pueden estar asociadas al SLC incluyeron hipotensión (22 %), pirexia (15 %), hipoxia (9 %), taquicardia (3 %), disnea (2 %) y taquicardia sinusal (2 %). Ver sección 4.4, que incluye pautas para la monitorización y el tratamiento.

Reacciones adversas y acontecimientos neurológicos

Se notificaron reacciones adversas neurológicas en el 69 % de los pacientes. Un treinta y dos por ciento (32 %) de los pacientes presentaron reacciones adversas de grado 3 o superior (graves o potencialmente mortales). La mediana del tiempo hasta el inicio de los síntomas fue de 7 días (intervalo: de 1 a 262 días). Los acontecimientos neurológicos se resolvieron en 113 de 125 pacientes (90,4 %), con una mediana de la duración de 12 días (intervalo: de 1 a 708 días). Tres pacientes presentaban acontecimientos neurológicos

en curso en el momento de la muerte, incluido un paciente para el que se notificó el acontecimiento de encefalopatía grave y otro paciente para el que se notificó el acontecimiento de estado de confusión grave. El resto de los acontecimientos neurológicos no resueltos fueron de grado 2. El noventa y tres por ciento de todos los pacientes tratados experimentaron el primer acontecimiento de SLC o neurológico en los 7 primeros días siguientes a la perfusión de Tecartus.

Las reacciones adversas neurológicas notificadas más frecuentemente, incluido el ICANS, fueron temblor (32 %), estado confusional (27 %), encefalopatía (27 %), afasia (21 %) y agitación (11 %). Se han notificado reacciones adversas graves incluidas encefalopatía (15 %), afasia (6 %), estado confusional (5 %) y casos graves de edema cerebral, que puede llegar a ser mortal, en pacientes tratados con Tecartus. Ver sección 4.4, que incluye pautas para la monitorización y el tratamiento.

Neutropenia febril e infecciones

Se observó neutropenia febril en el 12 % de los pacientes después de la perfusión de Tecartus. En los estudios ZUMA-2 y ZUMA-3 se notificaron infecciones en el 87 % de los 182 pacientes tratados con Tecartus. En el 30 % de los pacientes, las infecciones fueron de grado 3 o superior (grave, potencialmente mortal o mortal), incluidas infecciones por patógenos inespecíficos, bacterianas, fúngicas y víricas en el 23 %, 8 %, 2 % y 4 % de los pacientes, respectivamente. Ver sección 4.4, que incluye pautas para la monitorización y el tratamiento.

Citopenias prolongadas

Las citopenias son muy frecuentes tras la administración de la quimioterapia de linfodepleción previa y del tratamiento con Tecartus.

Se observaron citopenias prolongadas (presentes en el día 30 o después, o que comenzaron el día 30 o después) de grado 3 o superior en el 48 % de los pacientes, que incluyeron neutropenia (34 %), trombocitopenia (27 %) y anemia (15 %). Ver sección 4.4, que incluye pautas para el tratamiento.

Hipogammaglobulinemia

Se notificó hipogammaglobulinemia en el 12 % de los pacientes. Se notificó hipogammaglobulinemia de grado 3 o superior en el 1 % de los pacientes. Ver sección 4.4, que incluye pautas para el tratamiento.

Inmunogenicidad

Se ha estudiado la inmunogenicidad de Tecartus mediante un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para la detección de anticuerpos específicos contra FMC63, el anticuerpo de partida de las células CAR anti-CD19. No se ha observado inmunogenicidad de anticuerpos contra las células T CAR anti-CD19 en pacientes con LCM, hasta la fecha. Basándose en un estudio de cribado inicial, 17 pacientes en el estudio ZUMA-2 fueron positivos para anticuerpos en cualquier momento de prueba; sin embargo, un estudio ortogonal confirmatorio basado en células demostró que los 17 pacientes del estudio ZUMA-2 fueron negativos para anticuerpos en todos los momentos de prueba. Basándose en un estudio de cribado inicial, 16 pacientes del estudio ZUMA-3 fueron positivos para anticuerpos en cualquier momento de prueba. Entre los pacientes con muestras evaluables para pruebas de confirmación, se confirmó que dos pacientes eran positivos para anticuerpos después del tratamiento. Uno de los dos pacientes tuvo un resultado de anticuerpos positivo confirmado en el mes 6. El segundo paciente tuvo un resultado de anticuerpos positivo confirmado en el día 28 y el mes 3 de retratamiento. No existen evidencias de alteración de la cinética de expansión inicial, de la función de las células T CAR ni de la persistencia de Tecartus, ni tampoco de la seguridad o la eficacia de Tecartus, en estos pacientes.

Neoplasias malignas secundarias

Se han notificado casos de los siguientes efectos adversos después del tratamiento con otros productos de células T del CAR, que también podrían producirse después del tratamiento con Tecartus: malignidad secundaria de origen de células T.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

No se dispone de datos en relación con los signos de sobredosis con Tecartus.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros fármacos antineoplásicos, terapia génica y celular antineoplásica, código ATC: L01XL06.

Mecanismo de acción

Tecartus, una inmunoterapia de células T autólogas modificadas genéticamente dirigida contra CD19, se une a las células cancerosas y a las células B normales que expresan CD19. Una vez las células T CAR anti-CD19 se unen a las células diana que expresan CD19, el dominio coestimulador CD28 y el dominio de señalización CD3-zeta activan cascadas de señalización que dan lugar a la activación, proliferación, adquisición de funciones efectoras y secreción de citocinas y quimioquinas inflamatorias de las células T. Esta secuencia de acontecimientos provoca la destrucción de las células que expresan CD19.

Efectos farmacodinámicos

Tanto en el estudio ZUMA-2 como en el estudio ZUMA-3, se evaluaron las respuestas farmacodinámicas tras la perfusión de Tecartus durante un intervalo de tiempo de 4 semanas, mediante la determinación de elevaciones transitorias de los niveles de citocinas, quimioquinas y otras moléculas en la sangre. Se analizaron los niveles de citocinas y quimioquinas como la IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , interferón gamma (IFN- γ) y receptor alfa de IL-2. Normalmente, la elevación máxima se observó en los primeros 8 días después de la perfusión, y en general, los niveles volvieron al valor inicial en un periodo de 28 días.

Debido al efecto específico (*on-target, off-tumour*) de Tecartus, puede producirse un periodo de aplasia de las células B después del tratamiento.

Los análisis traslacionales realizados con el objetivo de identificar una relación entre los niveles de citocinas y la incidencia de SLC o de acontecimientos neurológicos demostraron que niveles elevados (concentración máxima y AUC al cabo de 1 mes) de múltiples analitos séricos, incluidos la IL-6, la IL-10 y el TNF- α , estaban asociados a reacciones adversas neurológicas de grado 3 o superior y a SLC de grado 3 o superior.

Eficacia clínica y seguridad

LCM refractario o en recaída: ZUMA-2

La eficacia y seguridad de Tecartus se evaluó en un estudio fase II multicéntrico, abierto y de un solo grupo en pacientes adultos con LCM refractario o en recaída, que habían recibido previamente quimioterapia que contenía antraciclina o bendamustina, un anticuerpo anti-CD20 y un inhibidor de la tirosina-quinasa de Bruton (BTKi, por su sigla en inglés) (ibrutinib o acalabrutinib). Los pacientes candidatos también experimentaron progresión de la enfermedad después de la última pauta de tratamiento o enfermedad refractaria al tratamiento más reciente. No fueron candidatos los pacientes con infecciones activas o graves, antecedentes de trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH), células malignas detectables en el líquido cefalorraquídeo o metástasis cerebrales, así como con cualquier antecedente de linfoma del SNC o de trastornos del SNC. En el estudio ZUMA-2, fueron incluidos un total de 74 pacientes (es decir, sometidos a la leucaféresis) y 68 de estos pacientes recibieron tratamiento con Tecartus. Tres pacientes no recibieron Tecartus debido a fallo durante la fabricación. Otros dos pacientes no recibieron tratamiento debido a la progresión de la enfermedad (muerte) después de la leucaféresis. Un paciente no recibió tratamiento con Tecartus después de haber recibido la quimioterapia de linfodepleción debido a fibrilación auricular activa en curso. El conjunto de análisis completo (CAC) se definió como todos los pacientes sometidos a leucaféresis. En la tabla 4 se presenta un resumen de las características basales de los pacientes.

Tabla 4 Resumen de las características basales para ZUMA-2

Categoría	Todos los pacientes sometidos a leucaféresis (CAC) (N = 74)
<i>Edad (años)</i>	
Mediana (mín., máx.)	65 (38; 79)
≥ 65	58 %
Sexo masculino	84 %
Mediana del número de tratamientos previos (mín., máx.)	3 (1; 5)
<i>Subgrupo con enfermedad en recaída o refractaria</i>	
Pacientes con recaída tras el TAPH	42 %
Pacientes con enfermedad refractaria después del último tratamiento para el LCM	39 %
Pacientes con recaída después del último tratamiento para el LCM	19 %
Pacientes con enfermedad en estadio IV	86 %
Pacientes con afectación de la médula ósea	51 %
<i>Características morfológicas</i>	
LCM clásico	54 %
LCM blastoide	26 %
Otro	1 %
Desconocido	19 %
<i>Recibieron tratamiento puente</i>	
Sí	38 %
No	62 %

Categoría	Todos los pacientes sometidos a leucaféresis (CAC) (N = 74)
<i>Ki-67 mediante IHQ en el laboratorio central</i>	
N	49
Mediana	65 %
TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos; IHQ: inmunohistoquímica; Máx.: máximo/a; LCM: linfoma de células del manto; Mín.: mínimo/a.	

Tecartus se administró a los pacientes en forma de perfusión intravenosa única, con una dosis objetivo de 2×10^6 células T CAR anti-CD19/kg (dosis máxima permitida: 2×10^8 células) después de la administración de una pauta de tratamiento quimioterápico de linfodepleción que consistía en 500 mg/m² de ciclofosfamida por vía intravenosa y 30 mg/m² de fludarabina por vía intravenosa, ambos administrados en el quinto, cuarto y tercer día previos al tratamiento. Se permitió administrar terapia puente entre la leucaféresis y la quimioterapia de linfodepleción con el fin de controlar la carga de la enfermedad.

En los pacientes tratados con Tecartus, la mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la liberación del producto fue de 13 días (intervalo: de 9 a 20 días), y la mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la perfusión de Tecartus fue de 27 días (intervalo: de 19 a 74 días, a excepción de un caso fuera de este intervalo a los 134 días). La mediana de la dosis fue de $2,0 \times 10^6$ células T CAR anti-CD19/kg. Todos los pacientes recibieron la perfusión de Tecartus el día 0 y permanecieron hospitalizados hasta el día 7 como mínimo.

La variable primaria de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (TRO) determinada por un comité de revisión independiente de acuerdo con los criterios de Lugano de 2014. Las variables secundarias incluían la duración de la respuesta (DR), la supervivencia global (SG), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la gravedad de los acontecimientos adversos.

Para el análisis primario, se definió a priori el conjunto de análisis que se componía de los primeros 60 pacientes tratados con Tecartus, cuya respuesta se evaluó 6 meses después de la evaluación de la enfermedad en la semana 4 después de la perfusión de Tecartus. En este conjunto de análisis de 60 pacientes, la TRO fue del 93 % con una tasa de RC del 67 %. La TRO fue significativamente más alta que la tasa de control histórica preespecificada del 25 % a un nivel de significancia unilateral de 0,025 ($p < 0,0001$).

Los análisis de la eficacia actualizados a seguimiento de 24 meses se realizaron utilizando el conjunto de análisis modificado por intención de tratar (mITT), que constaba de los 68 pacientes tratados con Tecartus. En el análisis de seguimiento de 24 meses, la tasa de TRO y RC en los 68 pacientes del conjunto de análisis mITT fueron del 91 % y el 68 %, respectivamente.

Los resultados en el CAC tanto del análisis primario como del análisis de seguimiento de 24 meses se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5 Resumen de los resultados de eficacia para ZUMA-2

Categoría	Todos los pacientes sometidos a leucaféresis ^a (CAC) (N = 74)	
	Análisis primario	Seguimiento de 24 meses

Tasa de respuesta objetiva (TRO), n (%) [IC del 95 %]	62 (84 %) [73,4, 91,3]	62 (84 %) [73,4, 91,3]
RC n (%) [IC del 95 %]	44 (59 %) [47,4, 70,7]	46 (62 %) [50,1, 73,2]
RP n (%) [IC del 95 %]	18 (24 %) [15,1, 35,7]	16 (22 %) [12,9, 32,7]
Duración de la respuesta (DR)^b		
Mediana en meses [IC del 95 %]	NA [10,4, NE]	28,2 (13,5, 47,1)
Intervalo ^c en meses	0,0+, 35,0+	0,0+, 53,0+
Respuestas en curso, RC+RP, RC, n (%) ^d	32 (43 %), 30 (41 %)	25 (34 %), 25 (34 %)
Supervivencia libre de progresión		
Mediana, meses [IC del 95 %]	16,2 [9,9, NE]	24,0 (10,1, 48,2)

IC: intervalo de confianza; RC: remisión completa; CAC: conjunto de análisis completo; NE: no estimable; NA: no se alcanzó; RP: remisión parcial.

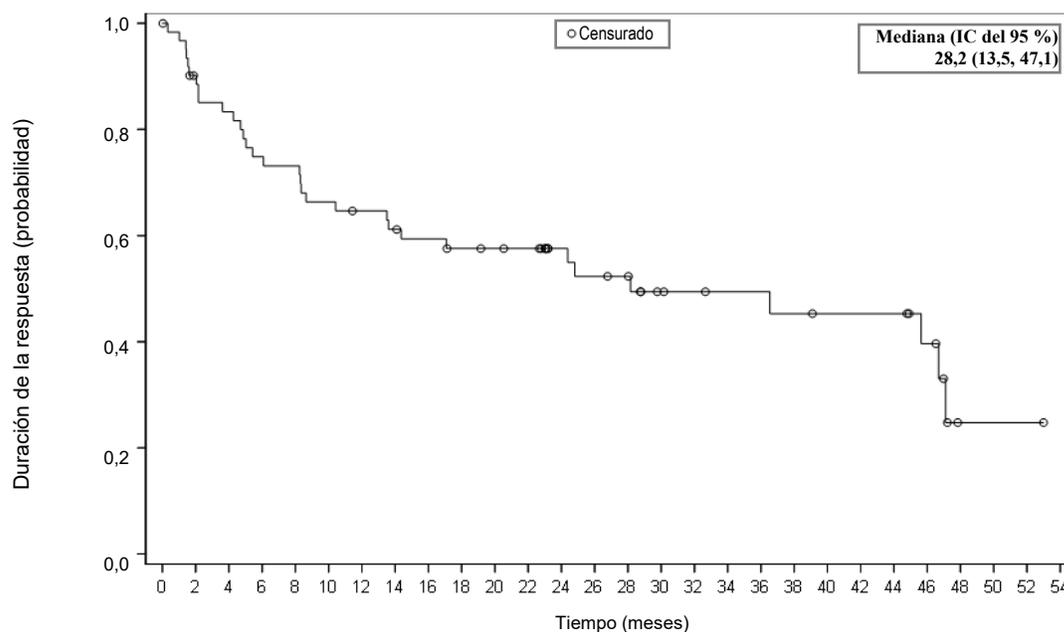
a Entre los 74 pacientes incluidos (es decir, sometidos a la leucaféresis), 69 pacientes recibieron quimioterapia de linfodepleción y 68 pacientes recibieron tratamiento con Tecartus.

b Entre todos los pacientes que responden al tratamiento. La DR se calcula desde la fecha de la primera respuesta objetiva hasta la fecha de la progresión o la muerte.

c Un signo + indica un valor censurado.

d En la fecha de corte de datos. Los porcentajes se calculan empleando el número total de pacientes en el conjunto de análisis como denominador.

Figura 1 DR calculada mediante el método de Kaplan-Meier en el CAC



Población pediátrica

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

LLA de precursores de células B refractaria o en recaída: ZUMA-3

La eficacia y la seguridad de Tecartus se evaluó en un estudio de fase II multicéntrico y abierto en pacientes adultos con LLA de precursores de células B refractaria o en recaída. Refractaria o en recaída se

definió como uno de los siguientes: enfermedad primaria refractaria; primera recaída después de una remisión que dura ≤ 12 meses; refractaria o en recaída después del tratamiento de segunda línea o posterior; refractaria o en recaída después de un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH) siempre que el trasplante tuviera lugar ≥ 100 días antes del reclutamiento y que no se tomaran medicamentos inmunosupresores ≤ 4 semanas antes del reclutamiento). El estudio excluyó a pacientes con infecciones activas o graves, enfermedad de injerto contra huésped activa y antecedentes de trastornos del SNC. Los pacientes con afectación SNC-2 sin cambios neurológicos clínicamente evidentes fueron aptos para participar. En la fase II del estudio ZUMA-3, se incluyó a un total de 71 pacientes (es decir, sometidos a leucaféresis) y 55 pacientes fueron tratados con Tecartus. Seis pacientes no recibieron Tecartus debido a fallo en la fabricación. Otros ocho pacientes no fueron tratados, principalmente debido a acontecimientos adversos posteriores a la leucaféresis. Dos pacientes que se sometieron a leucaféresis y recibieron quimioterapia de linfodepleción no fueron tratados con Tecartus; un paciente experimentó bacteriemia y fiebre neutropénica y el otro paciente no cumplió con los criterios de elegibilidad después de la quimioterapia de linfodepleción. El CAC incluyó a todos los pacientes que se sometieron a leucaféresis y el conjunto de análisis modificado por intención de tratar (mITT) incluye a todos los pacientes que se sometieron a leucaféresis y fueron tratados con Tecartus en la fase II. En la Tabla 6 se proporciona un resumen de las características basales de los pacientes.

Tabla 6 Resumen de las características basales para ZUMA-3, fase II

Categoría	Todos los pacientes sometidos a leucaféresis (CAC) (N = 71)	Todos los pacientes tratados (mITT) (N = 55)
<i>Edad (años)</i>		
Mediana (mín., máx.)	44 (19 a 84)	40 (19 a 84)
Sexo masculino	58 %	60 %
Etnia blanca	72 %	67 %
Enfermedad primaria refractaria	30 %	33 %
Enfermedad refractaria/recaída después de ≥ 2 líneas de tratamiento	76 %	78 %
Primera recaída si primera remisión ≤ 12 meses	28 %	29 %
<i>Número de líneas de tratamiento previo</i>		
Mediana (mín., máx.)	2 (1 a 8)	2 (1 a 8)
≥ 3	48 %	47 %
<i>Tratamientos previos</i>		
TPH	39 %	42 %
Blinatumomab	46 %	45 %
Inotuzumab	23 %	22 %
Cromosoma Filadelfia (Ph ⁺)	27 %	27 %
TPH, trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos; máx., máximo; mín., mínimo		

Después de la quimioterapia de linfodepleción, se administró Tecartus a los pacientes como una perfusión intravenosa única a una dosis objetivo de 1×10^6 células T CAR anti-CD19/kg (dosis máxima permitida: 1×10^8 células). La pauta de linfodepleción consistió en 900 mg/m² de ciclofosfamida por vía intravenosa durante 60 minutos el segundo día antes de la perfusión de Tecartus y 25 mg/m² de fludarabina por vía intravenosa durante 30 minutos el cuarto, tercer y segundo día previos a la perfusión de Tecartus. De los 55 pacientes que recibieron Tecartus, 51 pacientes recibieron terapia puente entre la leucaféresis y la quimioterapia de linfodepleción con el fin de controlar la carga de la enfermedad.

La mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la liberación del producto fue de 16 días (intervalo: de 11 a 42 días) y la mediana del tiempo desde la leucaféresis hasta la perfusión de Tecartus fue de 29 días (intervalo: de 20 a 60 días). La mediana de la dosis fue de $1,0 \times 10^6$ células T CAR anti-CD19/kg. Todos los pacientes recibieron la perfusión de Tecartus el día 0 y fueron hospitalizados hasta el día 7 como mínimo.

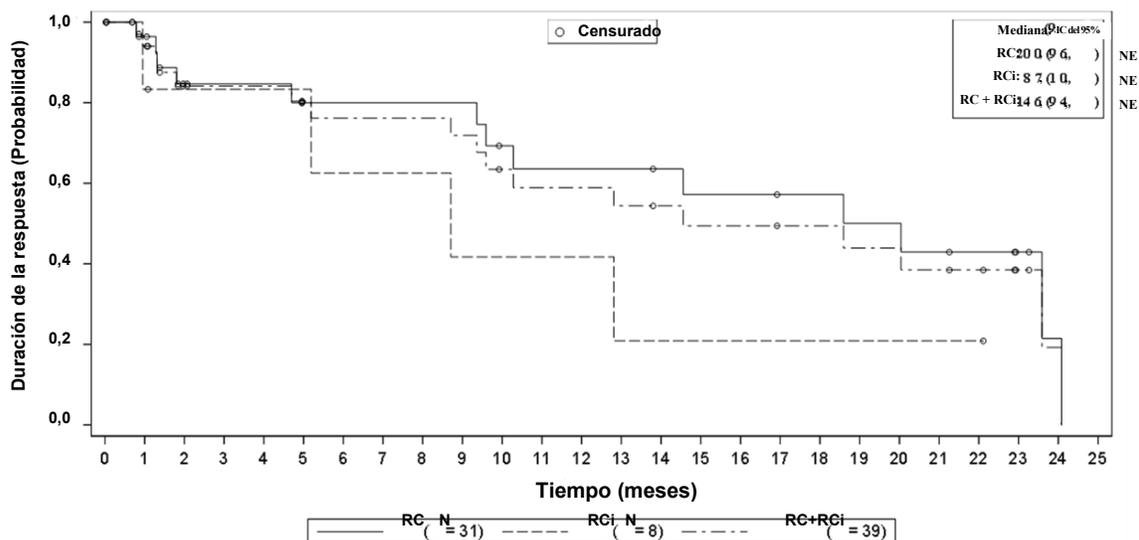
La variable primaria fue la tasa de remisión completa global (RCG) (remisión completa [RC] + remisión completa con recuperación hematológica incompleta [RCi]) en pacientes tratados con Tecartus determinada por una revisión independiente. En los 55 pacientes tratados con Tecartus (mITT), la RCG fue del 70,9 % con una tasa de RC del 56,4 % (Tabla 7), que fue significativamente mayor que la tasa de control del 40 % preespecificada. Entre los 39 pacientes que alcanzaron una RC o RCi, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 1,1 meses (intervalo: de 0,85 a 2,99 meses).

Todos los pacientes tratados se sometieron a un posible seguimiento de ≥ 18 meses con una mediana del tiempo de seguimiento de 20,5 meses (IC del 95 %: 0,3, 32,6 meses) y una mediana del tiempo de seguimiento para la SG de 24,0 meses (IC del 95 %: 23,3, 24,6).

Tabla 7 Resumen de los resultados de eficacia para ZUMA-3, fase II

	CAC N = 71	mITT^a N = 55
Tasa de RCG (RC + RCi) n (%) [IC del 95 %]	39 (54,9) [43, 67]	39 (70,9) [57,0, 82,0]
Tasa de RC, n (%) [IC del 95 %]	31 (43,7) [32, 56]	31 (56,4) [42,0, 70,0]
Tasa de enfermedad mínima residual (EMR) negativa entre los pacientes con RCG (RC o RCi), n (%)	n = 39 38 (97 %)	n = 39 38 (97 %)
Duración de la remisión, mediana en meses [IC del 95 %] ^b Mediana del intervalo en meses	14,6 [9,4, NE] ^c (0,03+, 24,08+)	14,6 [9,4, NE] ^c (0,03+, 24,08+)
<p>IC, intervalo de confianza; RC, remisión completa; NE, no estimable</p> <p>a. De los 71 pacientes que fueron incluidos (y que se sometieron a la leucaféresis), 57 pacientes recibieron quimioterapia de acondicionamiento y 55 pacientes recibieron Tecartus.</p> <p>b. Los sujetos fueron censurados en su última evaluación evaluable de la enfermedad antes del inicio de un nuevo tratamiento contra el cáncer (excluyendo la reanudación de un inhibidor de la tirosina cinasa) o un TPH para excluir cualquier contribución que el nuevo tratamiento pudiera tener sobre la DR que pudiera confundir la contribución de KTE-X19. Los resultados de los análisis que no se censuraron para el TPH posterior o el inicio de un nuevo tratamiento contra el cáncer fueron coherentes con los análisis que censuraron los acontecimientos.</p> <p>c. La duración de la remisión se definió solo para los sujetos que alcanzaron una RCG, por lo tanto, los resultados del análisis en el CAC y el mITT fueron idénticos.</p>		

Figura 2 DR calculada mediante el método de Kaplan-Meier en el conjunto de análisis mITT^a



a. La DR se definió solo para sujetos que alcanzaron una RCG, por lo tanto, los resultados del análisis en el CAC y el mITT fueron idénticos.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Tecartus en uno o más subgrupos de la población pediátrica con LLA de células B y ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Tecartus para el tratamiento de la LLA en la población pediátrica que pese menos de 6 kg. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica.

Aprobación condicional

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional».

Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento tanto en la población de pacientes con LCM como con LLA.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta ficha técnica o resumen de las características del producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Cinética celular

Linfoma de células del manto

Tras la perfusión de 2×10^6 células T CAR anti-CD19/kg de Tecartus en el estudio ZUMA-2, se observó una expansión rápida inicial de las células T CAR anti-CD19 seguida de un descenso hasta casi los niveles basales al cabo de 3 meses. Las concentraciones máximas de células T CAR anti-CD19 se alcanzaron entre los primeros 7 y 15 días después de la perfusión.

Entre los pacientes con LCM, se asoció el número de células T CAR anti-CD19 en la sangre con una respuesta objetiva (RC o RP) (Tabla 8).

Tabla 8 Resumen de la farmacocinética de brexucabtagén autoleucel en ZUMA-2

Número de células T CAR anti-CD19	Pacientes que responden al tratamiento (RC o RP) (N = 63)	Pacientes que no responden al tratamiento (N = 5)	Valor de la p
Concentración máxima (células/μl) Mediana [mín., máx.], n	97,52 [0,24, 2.589,47], 62	0,39 [0,16, 22,02], 5	0,0020
AUC ₀₋₂₈ (células/μl·día) Mediana [mín., máx.], n	1.386,28 [entre 3,83 y 2,77 × 10 ⁴], 62	5,51 [1,81, 293,86], 5	0,0013

El valor de la p se calcula mediante la prueba de Wilcoxon

La mediana de la concentración máxima de células T CAR anti-CD19 fue de 74,08 células/μl en pacientes con LCM ≥ 65 años de edad (n = 39) y de 112,45 células/μl en pacientes con LCM < 65 años de edad (n = 28). La mediana de los valores del AUC de células T CAR anti-CD19 fue de 876,48 células/μl en pacientes con LCM ≥ 65 años de edad y de 1.640,21 células/μl en pacientes con LCM < 65 años de edad.

Leucemia linfoblástica aguda

Tras la perfusión de una dosis objetivo de 1 x 10⁶ células T CAR anti-CD19/kg de Tecartus en el estudio ZUMA-3 (fase II), se observó una expansión rápida inicial de las células T CAR anti-CD19 seguida de un descenso hasta casi los niveles iniciales al cabo de 3 meses. Las concentraciones máximas de células T CAR anti-CD19 se alcanzaron en una mediana de tiempo dentro de los primeros 15 días después de la perfusión de Tecartus.

En la Tabla 9 se proporciona un resumen de la farmacocinética de Tecartus a lo largo del tiempo, basada en la evaluación central según la respuesta global.

Tabla 9 Resumen de la farmacocinética de brexucabtagén autoleucel en el estudio ZUMA-3, fase II

Número de células T CAR anti-CD19	Pacientes con remisión completa global (RC/RCi) (N = 39)	Pacientes con remisión incompleta ^a (N = 16)	Valor de la p
Concentración máxima (células/μl) Mediana [mín., máx.], n	38,35 [1,31, 1.533,4], 36 ^b	0,49 [0,00, 183,50], 14 ^b	0,0001 ^c
AUC ₀₋₂₈ (células/μl días) Mediana [mín., máx.], n	424,03 [entre 14,12 y 19.390,42], 36 ^b	4,12 [0,00, 642,25], 14 ^b	0,0001 ^c

a. Tres de los 39 sujetos que alcanzaron una RC o RCi y 2 de los 16 sujetos que no alcanzaron una RC/RCi no tenían datos de células T CAR anti-CD19 en ninguna visita posterior a la perfusión.

b. La remisión incompleta incluye a todos los sujetos que no alcanzaron una RC/RCi cuya respuesta se clasifica como respuesta de remisión incompleta con recuperación hematológica parcial, médula ósea hipoplásica o aplásica sin blastos (N = 4), respuesta parcial (N = 0), sin respuesta (N = 9) o no evaluable (N = 3).

c. El valor de la p se calcula mediante la prueba de Wilcoxon.

La mediana de la concentración máxima de células T CAR anti-CD19 fue de 34,8 células/μl en pacientes con LLA ≥ 65 años de edad (n = 8) y de 17,4 células/μl en pacientes con LLA < 65 años de edad (n = 47). La mediana de los valores del AUC de células T CAR anti-CD19 fue de 425,0 células/μl en pacientes con LLA ≥ 65 años de edad y de 137,7 células/μl en pacientes con LLA < 65 años de edad.

En los pacientes con LCM y LLA, el sexo no tuvo ningún efecto significativo en el AUC_{Día 0-28} y la C_{máx.} de Tecartus.

No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia renal y hepática con Tecartus.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Tecartus contiene células T humanas modificadas genéticamente; por lo tanto, no se dispone de ensayos representativos *in vitro* ni de modelos *ex vivo* o *in vivo* que reflejen con exactitud las propiedades toxicológicas del producto de origen humano. Por consiguiente, no se han realizado estudios de toxicidad tradicionales para el desarrollo de medicamentos.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad o de genotoxicidad.

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de este tratamiento sobre la fertilidad, la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cryostor CS10 (contiene DMSO)

Cloruro de sodio

Albúmina humana

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

1 año.

Una vez descongelado, Tecartus es estable a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) hasta 3 horas. Sin embargo, se debe comenzar la perfusión de Tecartus en los 30 minutos siguientes a la descongelación total, y el tiempo total para la perfusión no debe superar los 30 minutos.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Tecartus se debe conservar en la fase de vapor del nitrógeno líquido (≤ -150 °C) y debe permanecer congelado hasta el momento de la administración al paciente a fin de garantizar la disponibilidad de células autólogas vivas y viables para su administración al paciente. No se debe volver a congelar el producto una vez descongelado.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación

Bolsa de etilenvinilacetato (EVA) para crioalmacenamiento con un tubo de extensión sellado y dos puertos perforables, que contiene 68 ml de dispersión celular, aproximadamente.

Cada bolsa para crioalmacenamiento se envasa de forma individual en un contenedor metálico de transporte.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La irradiación podría provocar la inactivación del producto.

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

En el centro de administración, Tecartus se debe transportar en envases cerrados, a prueba de rotura y fugas.

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

Preparación previa a la administración

- Compruebe que la identificación (ID) del paciente coincide con los identificadores del paciente del contenedor metálico de Tecartus.
- No se debe sacar la bolsa para perfusión de Tecartus del contenedor metálico si la información de la etiqueta específica del paciente no corresponde al paciente que se va a tratar.
- Una vez confirmada la ID del paciente, saque la bolsa para perfusión del contenedor metálico.
- Compruebe que la información del paciente en la etiqueta del contenedor metálico coincide con la de la etiqueta de la bolsa para perfusión.
- Inspeccione la bolsa para perfusión para comprobar la integridad del envase antes de su descongelación. Si la bolsa para perfusión está dañada, siga las orientaciones locales sobre la manipulación de residuos de material de origen humano (o contacte con Kite de forma inmediata).

Descongelación

- Introduzca la bolsa para perfusión en una segunda bolsa.
- Descongele Tecartus a una temperatura aproximada de 37 °C, calentándolo al baño maría o mediante descongelado en seco, hasta que no haya hielo visible en la bolsa para perfusión. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para perfusión para eliminar los agregados celulares. En el caso de que continúe habiendo agregados celulares visibles, siga mezclando suavemente el contenido de la bolsa para perfusión. Los agregados celulares pequeños se deben eliminar con un suave mezclado manual. Tecartus no se debe lavar, centrifugar y/o volver a suspender en un medio nuevo antes de la perfusión. La descongelación tardará entre 3 y 5 minutos, aproximadamente.
- Una vez descongelado, Tecartus es estable a temperatura ambiente (entre 20 °C-25 °C) hasta 3 horas. Sin embargo, se debe comenzar la perfusión de Tecartus en los 30 minutos siguientes a la descongelación total.

Administración

- Solo para uso autólogo de un solo uso.
- Tocilizumab y el equipo para emergencias deben estar disponibles antes de la perfusión y durante el periodo de monitorización del paciente. En el caso excepcional de que tocilizumab no esté disponible debido a un desabastecimiento que figure en el catálogo de desabastecimientos de la Agencia Europea de Medicamentos, deben estar disponibles medidas alternativas adecuadas para tratar el SLC en lugar de tocilizumab antes de la perfusión.
- No se debe utilizar un filtro de leucodepleción.
- Para la administración de Tecartus se recomienda un acceso venoso central.
- Compruebe que la ID del paciente coincida con los identificadores de paciente de la bolsa para perfusión de Tecartus.
- Antes de la perfusión cebe las vías para la administración con solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) (0,154 mmol de sodio por ml) para inyección.
- Complete la perfusión del contenido total de la bolsa para perfusión de Tecartus en un periodo de 30 minutos, ya sea por gravedad o mediante una bomba peristáltica.
- Durante la perfusión agite suavemente la bolsa para perfusión para prevenir la formación de agregados celulares.
- Tras la perfusión de todo el contenido de la bolsa para perfusión, aclare la vía de administración con solución de 9 mg/ml de cloruro de sodio (0,9 %) para inyección (0,154 mmol de sodio por ml), a la misma velocidad que la perfusión, para asegurar que se ha administrado todo el tratamiento.

Precauciones que se deben tomar en la eliminación del medicamento

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

Exposición accidental

En caso de exposición accidental a Tecartus se deben seguir las directrices locales sobre la manipulación de materiales de origen humano. Las superficies de trabajo y los materiales que hayan podido estar en contacto con Tecartus se deben descontaminar con un desinfectante adecuado.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/20/1492/001

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

Fecha de la primera autorización: 14/diciembre/2020

Fecha de la última renovación: 26/febrero/2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2025

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