

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aucatzyl 410×10^6 клетки инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Aucatzyl (обекабтаген автолевцел) е генетично модифициран автоложен продукт на основата на клетки, съдържащ Т-клетки, трансдуцирани *ex vivo* чрез използване на лентивирусен вектор, експресиращ анти-CD19 химерен антигенен рецептор (CAR), включващ миши анти-CD19 едноверижен променлив фрагмент, свързан към 4-1BB костимулаторен домейн и CD3-зета сигнален домейн.

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки инфузионен сак Aucatzyl за конкретен пациент съдържа обекабтаген автолевцел (obecabtagene autoleucel) при определена концентрация на жизнеспособни CAR Т-клетки, като концентрацията зависи от партидата. Aucatzyl съдържа автоложни Т-клетки, генетично модифицирани да експресират анти-CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки. Лекарственият продукт е опакован в 3 или повече инфузионни сака, съдържащи като цяло клетъчна инфузионна дисперсия за обща препоръчителна доза 410×10^6 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки, суспендирани в криоконсервиращ разтвор. Дозовият диапазон е 308 до 513×10^6 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки.

Общият обем, необходим за лечението, е разделен в 3 или повече сака с променлив обем, съдържащи $(10 + 100 + 300) \times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки, според дозировката (вж. точка 4.2).

Информацията относно количеството лекарствен продукт, включваща броя инфузионни сакове (вж. точка 6), които трябва да се приложат, е предоставена в сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC), поставен в капака на криоконтейнера, използван за транспортиране на лекарствения продукт.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 7,5 % диметилсулфоксид (dimethyl sulfoxide, DMSO), до 1 131 mg натрий и 39 mg калий на обща доза (вж. точка 4.4).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионна дисперсия.

Безцветна до бледожълта, силно опалесцентна дисперсия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Aucatzyl е показан за лечение на възрастни пациенти на възраст 26 и повече години с рецидивирала или рефрактерна ~~В-клетъчна~~ прекурсорна остра лимфобластна левкемия (B cell precursor acute lymphoblastic leukaemia, B ALL).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Aucatzyl трябва да се прилага в сертифициран медицински център от лекар с опит в лечението на хематологични злокачествени заболявания и обучен в прилагането на лекарствения продукт и грижите за пациенти, лекувани с него.

В случай на синдром на освобождаване на цитокини (CRS) трябва да има на разположение поне една доза тоцилизумаб и оборудване за спешна помощ преди инфузията. Медицинският център трябва да има достъп до допълнителни дози тоцилизумаб в рамките на 24 часа (вж. точка 4.4). В извънреден случай, когато тоцилизумаб не е на разположение (напр. поради недостиг, включен в списъка на Европейската агенция по лекарствата за лекарствени продукти, за които е установен недостиг), трябва да има на разположение подходяща алтернативна терапия, насочена срещу интерлевкин (IL)-6 (напр. силтуксимаб), за лечение на CRS, вместо тоцилизумаб, преди инфузията.

Дозировка

Aucatzyl е предназначен само за автоложна употреба и интравенозно приложение (вж. точка 4.4).

Таргетната доза е 410×10^6 CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (диапазон: $308\text{--}513 \times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки), доставени в 3 или повече инфузионни сака.

Схемата на лечение се състои от разделена доза, която трябва да се приложи в ден 1 и ден 10 (± 2 дни). Схемата на прилагане ще бъде определена въз основа на туморния товар, оценен чрез процента на бластите в костния мозък (КМ) от проба, получена в рамките на 7 дни преди началото на лимфоцитното изчерпване (Фигура 1).

Трябва да се следват RfIC и план-графикът за дозите (Приложение IIIA), поставени в капака на криоконтейнера, за определяне на действителния брой клетки и обемите, които трябва да се инфузират, и като насока за подходящата схема на прилагане.

Оценка на костен мозък

Трябва да има на разположение оценка на КМ от биопсична проба и/или проба от аспират, получена в рамките на 7 дни преди началото на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване. Оценката на КМ ще се използва за определяне на схемата на прилагане на Aucatzyl: схема при висок туморен товар, ако процентът на бластите е $> 20\%$ или схема при нисък туморен товар, ако процентът на бластите е $\leq 20\%$ (вж. Фигура 1).

Ако резултатите от оценката на КМ са неопределени, трябва да се вземе нова биопсична проба или проба от аспират (но само веднъж). Повторна биопсична проба или проба от аспират трябва да се взема само преди химиотерапия за лимфоцитно изчерпване.

Ако резултатите продължават да са неопределени, трябва да се приложи схемата при висок туморен товар (т.е. приложение на дозата 10×10^6 клетки в ден 1 съгласно Фигура 1).

Фигура 1: Схема на прилагане с разделена доза Aucatzyl, коригирана спрямо туморния товар

Схема на прилагане при висок туморен товар
(Бласти в костния мозък > 20 % или неопределени)

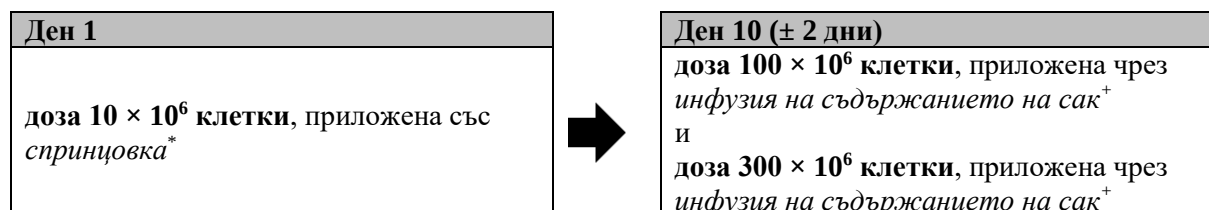


Схема на прилагане при нисък туморен товар
(Бласти в костния мозък ≤ 20%)



*Точният обем, който трябва да се приложи със спринцовка, е посочен в RfC. Конфигурацията на сака за 10×10^6 CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки съдържа допълнително количество и затова е важно да се изтегли само посоченият обем.

⁺Дозите 100×10^6 и 300×10^6 клетки ще бъдат суспендирани в един или повече инфузионни сака без допълнително количество.

Бриджинг терапия

По преценка на предписващия лекар може да се обмисли прилагането на бриджинг терапия преди инфузията, за да се намали туморният товар или да се стабилизира заболяването (вж. точка 5.1).

Предварително лечение (химиотерапия за лимфоцитно изчерпване)

Схемата с химиотерапия за лимфоцитно изчерпване трябва да се прилага преди инфузия на Aucatzyl: флударабин $30 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ интравенозно и циклофосфамид $500 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ интравенозно в дни -6 и -5, последвани от флударабин в дни -4 и -3 (обща доза: флударабин 120 mg/m^2 ; циклофосфамид $1\,000 \text{ mg/m}^2$). За промени в дозата на циклофосфамид и флударабин вижте съответните кратки характеристики на продукта за циклофосфамид и флударабин.

Може да се обмисли повторно лечение с химиотерапия за лимфоцитно изчерпване при пациенти, които не са могли да получат дозата Aucatzyl в ден 1 по график, ако има отлагане на приложението на дозата Aucatzyl с повече от 10 дни. Химиотерапията за лимфоцитно изчерпване не трябва да се повтаря след приложението на първата доза Aucatzyl.

Aucatzyl се прилага чрез инфузия 3 дни (± 1 ден) след завършване на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване (ден 1), което позволява изчистване в рамките на минимум 48 часа.

Лечението с Aucatzyl трябва да се отложи при някои рискови групи пациенти (вж. точка 4.4). Може да се наложи отлагане на втората разделена доза поради лечение на токсичностите.

Премедикация

За да се сведе до минимум рискът от реакция, свързана с инфузията, се препоръчва премедикация на пациентите с парацетамол ($1\,000 \text{ mg}$ перорално) и дифенхидрамин $12,5 \text{ mg}$ до 25 mg интравенозно или перорално (или еквивалентни лекарствени продукти) приблизително

30 минути преди инфузията на Aucatzyl.

Не се препоръчва профилактичната употреба на системни кортикостероиди.

Причини за отлагане на лечението

Лечението с Aucatzyl трябва да се отложи, ако има неотшумели сериозни нежелани реакции от предшестващи химиотерапии, ако пациентът е с тежка интеркурентна инфекция или има активна болест на присадката срещу гостоприемника. Ако пациентът се нуждае от допълнително количество кислород, инфузия на Aucatzyl трябва да се приложи само ако лекуващият лекар прецени, че е подходящо въз основа на оценка на ползата и риска.

Причини за отлагане на втората разделена доза

Може да се наложат отлагания на приложението на дозата или прекратяване на лечението след първата разделена доза, за да се овладеят нежеланите реакции, както е описано в Таблица 1.

Таблица 1: Отлагане на приложението на дозата или прекратяване на лечението - насоки за намаляване на риска от нежелани реакции

Нежелана реакция	Степен ^a	Действия
		Втора разделена доза Ден 10 (± 2 дни)
Синдром на освобождаване на цитокини (CRS) след първата разделена доза	Степен 2	Обмислете отлагане на инфузията на Aucatzyl до ден 21, за да може CRS да намалее до степен 1 или по-ниска. Ако проявата на CRS продължава след ден 21, не прилагайте втората доза.
	Степен ≥ 3	Прекратете лечението.
Синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) след първата разделена доза (вж. точка 4.4)	Степен 1	Обмислете отлагането на инфузията на Aucatzyl до ден 21, за да може ICANS да отшуми напълно. Ако проявата на ICANS продължава след ден 21, не прилагайте втората доза.
	Степен ≥ 2	Прекратете лечението.
Белодробни или сърдечни токсични ефекти след първата разделена доза ^{б, в}	Степен ≥ 3	Прекратете лечението.
Тежка интеркурентна инфекция по време на инфузията на Aucatzyl (може да повлияе на първата и втората доза) (вж. точка 4.4) ^б	Степен ≥ 3	Обмислете отлагане на инфузията на Aucatzyl до ден 21, докато не се прецени, че тежката интеркурентна инфекция е под контрол. Ако тежката интеркурентна инфекция продължава след ден 21, не прилагайте втората доза.
Изискване за прилагане на допълнително количество кислород (може да повлияе на първата и втората доза) ^{б, в}	Степен ≥ 3	Обмислете отлагане на лечението с Aucatzyl до ден 21 само ако CRS намалее до степен 1 или по-ниска и ICANS е напълно отшумял. Ако нежеланата реакция продължава след ден 21, не прилагайте втората доза.

Други клинично значими нежелани реакции след първата разделена доза ^б .	Степен ≥ 3	Обмислете отлагане на инфузията на Aucatzyl до ден 21 само ако CRS намалее до степен 1 или по-ниска и ICANS е напълно отшумял. Ако нежеланата реакция продължава след ден 21, не прилагайте втората доза.
--	-----------------	--

^а Въз основа на Общите терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), версия 5.0. Степен 1 е лека, степен 2 е умерено тежка, степен 3 е тежка, а степен 4 е животозастрашаваща. Адаптирано от насоките за лечение „Лечение на токсични ефекти, свързани с CAR T-клетки“ на Националната цялостна мрежа за борба с рака, версия 2 от 2024 г. и консенсусните заключения на Американското общество за трансплантация и клетъчна терапия (American Association for Transplantation and Cellular Therapy, ASTCT)/Американското дружество за трансплантация на кръв и костен мозък (American Society for Blood and Marrow Transplantation, ASBMT).

^б Без отлагане на втората доза при събития от степен 1 или степен 2.

^в Ако сатурацията с O₂ е по-малко от 92 % поради заболяване.

Наблюдение

Пациентите трябва да се наблюдават ежедневно в продължение на 14 дни след първата инфузия за признаци и симптоми на възможен CRS, синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки (ICANS) и други токсични ефекти (вж. точка 4.4).

Честотата на наблюдение след първите 14 дни трябва да бъде определена по преценка на лекаря и наблюдението трябва да продължи най-малко 4 седмици след това.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да останат в непосредствена близост до сертифициран медицински център (в рамките на 2 часа път) за най-малко 4 седмици след първата инфузия.

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква корекция на дозата при пациенти над 65-годишна възраст.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Aucatzyl при деца и юноши под 18-годишна възраст все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Aucatzyl е само за автоложна употреба и интравенозно приложение.

Указанията за приложение трябва да се спазват стриктно, за да се сведат до минимум грешките при дозиране.

- Не трябва да се използва филтър за левкоцитно изчерпване. Продуктът не трябва да се облъчва.
- План-графикът за дозите Aucatzyl (в който са посочени процентът на бластите в КМ на пациента и данните от RfIC) се предоставя заедно с RfIC и подпомага определянето на подходящата схема на прилагане, която трябва да се приложи в ден 1 и ден 10 (± 2 дни). RfIC и план-графикът за дозите са поставени в капака на криоконтейнера.
- Времето за размразяване, пренасяне и прилагане на инфузията на Aucatzyl трябва да е координирано.

- Трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съвпада с идентификаторите на пациента върху инфузионния сак и в RfIC. Не прилагайте инфузията, ако информацията върху специфичния за пациента етикет не съвпада.
- Общият брой инфузионни сакове, които трябва да се приложат, също трябва да бъде потвърден със специфичните за пациента данни в RfIC, вижте точка 6.6.
- Обемът, който трябва да се приложи за дозата 10×10^6 клетки, е посочен в RfIC. Използвайте най-малката необходима спринцовка с накрайник тип „Luer-lock“ в зависимост от обема на дозата, посочен в RfIC.
- Ако са необходими повече от един сак, следващите сакове трябва да се размразяват само след като предишният сак е напълно приложен.
- Цялото съдържание на инфузионния сак с Aucatzyl (100×10^6 и 300×10^6 клетки) трябва да се приложи чрез инфузия при стайна температура в рамките на 60 минути след размразяването (при скорост на инфузията в рамките на 0,1 до 27 ml/минута) по капков път или с перисталтична помпа.

Приложение на доза 10×10^6 CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (инфузия със спринцовка)

Дозата 10×10^6 клетки трябва да се прилага със спринцовка, тъй като това е единственият начин за доставяне на обема, посочен в RfIC. Изтеглянето на дозата 10×10^6 клетки в спринцовката трябва да се извършва, както следва:

- Подгответе и приложете Aucatzyl, като използвате асептична техника и носите ръкавици, защитно облекло и предпазни очила, за да избегнете потенциално предаване на инфекциозни заболявания.
- Внимателно размесете съдържанието на сака, за да диспергирате бучките клетъчен материал.
- **Обемът, който трябва да се приложи за дозата 10×10^6 клетки, е посочен в RfIC.**
- Използвайте най-малката необходима спринцовка с накрайник тип „Luer-lock“ (1, 3, 5 или 10 ml) заедно с шип тип „Luer-lock“ за сака (или еквивалентен), за да изтеглите обема, посочен в RfIC.
 - **НЕ** използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.
 - **НЕ** използвайте спринцовката за размесване на клетките.
- Заредете системата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор преди инфузията.
- След като Aucatzyl е изтеглен в спринцовката, проверете обема и го приложете като интравенозна инфузия (като инжектирате бавно със скорост приблизително 0,5 ml/минута) през централен венозен път (или път с голям лумен за периферен венозен достъп, подходящ за кръвни продукти).
- Завършете инфузията при стайна температура в рамките на 60 минути след размразяването и промийте системата с 60 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
- Изхвърлете неизползваната част от Aucatzyl в съответствие с местните указания.

Приложение на доза 100×10^6 и/или 300×10^6 CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки

- Вижте RfIC за следните данни:
 - Обема и общия брой CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки, съдържащи се във всеки инфузионен сак.
 - В зависимост от конфигурацията на инфузионния сак и болестния товар за пациента, дозата може да бъде суспендирана в един или повече инфузионни сака, които трябва да се приложат в ден 1 или ден 10. Проверете в RfIC и план-графика за дозите каква трябва да е дозата, която трябва да се приложи в съответния ден за прилагане на дозата, и необходимия брой сакове за доставяне на посочената доза CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки. Ако са необходими повече от

един сак, размразявайте следващия сак само след пълното прилагане на предишния сак.

- Заредете системата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор преди инфузията.
- Приложете Aucatzyl чрез интравенозна инфузия по капков път или с помощта на перисталтична помпа през централен венозен път (или път с голям лумен за периферен венозен достъп, подходящ за кръвни продукти).
 - **НЕ** използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.
 - Трябва да се прилагат асептични техники при извършване на венепункция (ако е приложимо), при поставяне на шипове на портовете и в течение на процеса на приложение на клетките.
- Внимателно размесвайте съдържанието на сака по време на инфузията на Aucatzyl, за да диспергирате бучките от клетки.
- Влейте цялото съдържание на инфузионния сак с Aucatzyl при стайна температура, в рамките на 60 минути след размразяването, по капков път или с помощта на перисталтична помпа.
 - След вливане на цялото съдържание на инфузионния сак, изплакнете сака с 30 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, а след това промийте системата с 60 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.
 - Повторете стъпки 1-3 за допълнителните инфузионни сакове, необходими в дадения ден за прилагане на дозата. **НЕ** започвайте размразяване на следващия сак, докато инфузията на предишния сак не завърши.

За указания относно планирането, приготвянето, приложението, мерките, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция, и изхвърлянето на Aucatzyl, вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Трябва да се имат предвид противопоказанията на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Трябва да се прилагат изискванията за проследимост на лекарствени продукти за модерни терапии на основата на клетки. За да се осигури проследимост, името на продукта, партидният номер и името на лекувания пациент трябва да се съхраняват за период от 30 години след датата на изтичане на срока на годност на продукта.

Автоложна употреба

Aucatzyl е предназначен само за автоложна употреба и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти. Aucatzyl не трябва да се прилага, ако информацията върху етикетите на продукта и RfIC не съвпада с идентификаторите на пациента.

Общи

Наличността на Aucatzyl трябва да бъде потвърдена преди започване на схемата за химиотерапия за лимфоцитно изчерпване.

Преди приложението на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване и Aucatzyl, пациентите трябва да бъдат подложени на повторна клинична оценка, за да се гарантира, че няма причини за отлагане на терапията.

Трябва да се вземат предвид предупрежденията и предпазните мерки при химиотерапия за лимфоцитно изчерпване.

Причини за отлагане или прекратяване на лечението

Aucatzyl не трябва да се прилага на пациенти с клинично значими активни системни инфекции, при наличие на значими опасения относно безопасността след химиотерапия за лимфоцитно изчерпване или на пациенти, нуждаещи се от допълнителна кислородна терапия за лечение на тяхното заболяване (вж. точка 4.2).

Синдром на освобождаване на цитокини (CRS)

Има съобщения за CRS след лечение с Aucatzyl (вж. точка 4.8). CRS е по-вероятно да се прояви при пациенти с висок туморен товар. CRS може да се появи до 23 дни след инфузията. Има съобщения за тежки нежелани реакции след инфузия на Aucatzyl. Като цяло, появата на CRS след лечение с CAR T може да бъде животозастрашаваща.

Пациентите трябва да бъдат съветвани да потърсят спешна медицинска помощ, ако по някое време се появят признаци или симптоми на CRS.

При първия признак за CRS пациентът трябва да бъде своевременно оценен за хоспитализация и за лечение съгласно указанията в Таблица 2, както и за приложение на поддържащи грижи. Използването на миелоидни растежни фактори, като гранулоцити-колониостимулиращ фактор (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) или гранулоцити-макрофагеален колониостимулиращ фактор (granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) трябва да се избягва при текуща проява на CRS, като се има предвид потенциала за влошаване на симптомите на CRS.

Пациентите трябва да се проследяват ежедневно в продължение на 14 дни след първата инфузия за признаци и симптоми на възможен CRS. Най-честите прояви на CRS включват повишена температура, хипотония и хипоксия. Честотата на проследяване след първите 14 дни трябва да бъде определена по преценка на лекаря и проследяването трябва да продължи най-малко 4 седмици след инфузията (вж. точка 4.2).

CRS трябва да се лекува въз основа на клиничната картина на пациента и съгласно насоките за определяне на степента и лечение на CRS, предоставени в Таблица 2. При първия признак на CRS трябва да се започне лечение с тоцилизумаб или тоцилизумаб и кортикостероиди.

Уверете се, че има на разположение 24-часов непосредствен достъп до тоцилизумаб за всеки пациент преди инфузията на Aucatzyl. В извънреден случай, когато тоцилизумаб не е на разположение, трябва да има на разположение подходяща алтернативна анти-IL-6 терапия (напр. силтуксимаб) за лечение на CRS преди инфузията.

Трябва да се обмисли оценка за хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)/синдром на активирани макрофагите (macrophage activation syndrome, MAS) при пациенти с тежък или неповлияващ се CRS.

Преди започване на втората разделена инфузия/доза трябва да се осигури намаляването на CRS от всяка текуща степен > 2 до степен 1 или по-ниска.

Таблица 2: Насоки за определяне на степента и лечение на CRS

Степен на CRS ^a	Анти-IL-6 терапия ^b	Кортикостероиди ^b
Степен 1 Висока температура ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).	При продължителна проява на CRS (> 3 дни) при пациенти или лица с тежки симптоми, съпътстващи заболявания и/или в старческа възраст трябва да се приложи 1 доза тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (да не се надвишават 800 mg).	N/A
Степен 2 Висока температура с хипотония, неналагащи употреба на вазопресори, и/или хипоксия, налагаща употреба на назална канюла с ниска скорост на потока или издухване.	Тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (да не се надвишават 800 mg/доза). Приложението на тоцилизумаб да се повтори, ако не настъпи подобрение; не повече от 3 дози на 24 часа, като максимумът е общо 4 дози. Ако няма отговор на лечението с тоцилизумаб $\pm$ кортикостероиди, може да се добави силтуксимаб.	При персистираща рефрактерна хипотония след 1-2 дози анти-IL-6 терапия: да се обмисли интравенозно приложение на дексаметазон 10 mg на всеки 12-24 часа.
Степен 3 Висока температура с хипотония, налагаща употреба на вазопресор със или без вазопресин и/или хипоксия, налагаща подаване на кислород чрез назална канюла с висока скорост на потока, лицева маска, кислородна маска или маска Venturi.	Тоцилизумаб в количества, подходящи за степен 2 ^b , ако максималната доза не е достигната в рамките на 24-часов период.	Дексаметазон 10 mg интравенозно на всеки 6-12 часа. Ако не се повлиява, да се проведе лечение като при степен 4.
Степен 4 Висока температура с хипотония, налагаща употреба на няколко вазопресора (с изключение на вазопресин) и/или хипоксия, налагаща положително налягане (напр. CPAP, BiPAP, интубация и механична вентилация).	Тоцилизумаб в количества, подходящи за степен 2 ^b , ако максималната доза не е достигната в рамките на 24-часов период.	Дексаметазон 10 mg интравенозно на всеки 6 часа. Ако не се повлиява, да се обмисли приложение на 3 дози метилпреднизолон 1 000 mg интравенозно. Ако не се повлиява, да се обмисли приложение на всеки 12 часа.

BiPAP = двустепенно положително налягане в дихателните пътища (bilevel positive airway pressure); CPAP = непрекъснато положително налягане в дихателните пътища (continuous positive airway pressure); CRS = синдром на освобождаване на цитокини; CTCAE = общи терминологични критерии за нежелани събития (Common Terminology Criteria for Adverse Events); IL = интерлевкин; N/A = неприложимо; NCI = Национален институт за борба с рака (National Cancer Institute).

^a Въз основа на консенсусно определяне на степента според Американското общество за трансплантация и клетъчна терапия/Американското общество за трансплантация на кръв и костен мозък (ASTCT/ASBMT; American Society for Transplantation and Cellular

Therapy/American Society for Blood and Marrow Transplantation Consensus Grading and NCI CTCAE) и общите терминологични критерии за нежелани събития (CTCAE) на NCI, версия 5.0.

^б Вижте информацията за предписване (кратката характеристика на продукта) за всяко средство.

^в След всяка доза трябва да се оцени необходимостта от последващо прилагане.

Синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки (ICANS)

При пациенти, лекувани с Aucatzyl, са наблюдавани тежки, животозастрашаващи или летални неврологични нежелани реакции, известни също като ICANS (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат проследявани за признаци и симптоми на ICANS и да бъдат съветвани да потърсят спешна медицинска помощ, ако по някое време се появят признаци или симптоми на невротоксичност. Преходните неврологични симптоми могат да бъдат хетерогенни и да включват енцефалопатия, афазия, летаргия, главоболие, тремор, атаксия, нарушение на съня, тревожност, възбуда и признаци на психоза. Сериозните реакции включват гърчове и потиснато ниво на съзнание.

Да се изключат други причини за неврологичните признаци или симптоми. Да се подхожда с внимание при предписване на лекарствен продукт, който може да причини потискане на централната нервна система (ЦНС), освен антиконвулсанти терапия, която трябва да се провежда според ICANS в Таблица 3. Да се направи електроенцефалограма (ЕЕГ) за гърчова активност при невротоксичност от степен ≥ 2 .

При съмнение за едновременно протичащ CRS по време на събитие на ICANS трябва да се приложат следните лечения:

- Кортикостероиди съобразно по-агресивната интервенция на базата на степените на CRS и ICANS, посочени в Таблица 2 и Таблица 3.
- Тоцилизумаб съобразно степента на CRS в Таблица 2.
- Антиепилептично лечение съобразно ICANS в Таблица 3.

При съмнение за ICANS трябва да се прави неврологична оценка и определяне на степента поне два пъти на ден, за да се включи когнитивна оценка и двигателна слабост. При първия признак за невротоксичност трябва да се осигури консултация с невролог, както и образно изследване с ЯМР със и без контраст (или КТ на мозъка, ако ЯМР не може да се направи) при невротоксичност от степен ≥ 2 .

При съмнение за ICANS лечението трябва да се провежда съгласно препоръките, посочени в Таблица 3.

Препоръчва се интравенозна хидратация при пациентите като предпазна мярка срещу аспирация. Трябва да се осигури поддържаща терапия в отделение за интензивно лечение при тежки или животозастрашаващи неврологични токсични ефекти.

Преди започване на втората разделена инфузия/доза трябва да се осигури подходящо терапевтично лечение и отшумяване на ICANS от всяка текуща степен > 1 (вж. точка 4.2).

Таблица 3: Насоки за определяне на степента и лечение на нежеланите реакции при ICANS (всички степени)

Степен на ICANS ^a	Съпътстващ CRS	Без съпътстващ CRS
Степен 1	Тоцилизумаб 8 mg/kg интравенозно в продължение на 1 час (да не се надвишават	• Поддържаща грижа
Скор за енцефалопатия, свързана с имунни ефекторни клетки (ICE) ^б : 7-9 без потиснато ниво на		

съзнание.	800 mg). ^B	
Степен 2 ICE скор ⁶ : 3-6 и/или лека сомнолентност и събуждане с гласово повикване.	Тоцилизумаб за степен 1. ^B Допълнително лечение, моля, вижте колона „Без съпътстващ CRS“. Обмислете насочването на пациента към ОИЛ, ако невротоксичността е свързана със CRS от степен ≥ 2 .	• Поддържаща грижа • 1 доза дексаметазон 10 mg интравенозно и повторна оценка. Може да се повтаря на всеки 6-12 часа, ако няма подобрене. • Обмислете антиепилептично лечение (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове.
Степен 3 ICE скор ⁶ : 0-2 и/или потиснато ниво на съзнание и събуждане само при тактилен стимул, и/или всеки клиничен фокален или генерализиран гърч, който отшумява бързо или неконвулсивен пристъп на ЕЕГ, който отшумява с интервенция, и/или огнищен или локален оток при неврообразно изследване.	Тоцилизумаб за степен 1. ^B Допълнително лечение, моля, вижте колона „Без съпътстващ CRS“. 	• Препоръчва се лечение в ОИЛ. • Дексаметазон 10 mg интравенозно на всеки 6 часа или метилпреднизолон 1 mg/kg интравенозно на всеки 12 часа. • Обмислете повторно неврообразно изследване (КТ или ЯМР) на всеки 2-3 дни, ако пациентът има персистираща невротоксичност от степен ≥ 3. • Обмислете антиепилептично лечение (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове.
Степен 4 ICE скор ⁶ : 0 (пациентът не може да се надигне и не може да извърши оценката за ICE), и/или ступор или кома, и/или животозастрашаващ продължителен гърч (≥ 5 минути) или повтарящи се клинично проявени гърчове, или гърчове в резултата на необичайна електрическа активност в мозъка, без междувременно връщане към изходното ниво, и/или дифузен мозъчен оток, видим при неврообразно изследване,	Тоцилизумаб за степен 1. ^B Допълнително лечение, моля, вижте колона „Без съпътстващ CRS“. 	• Лечение в ОИЛ, обмислете приложение на механична вентилация за защита на дихателните пътища. • Висока доза стероиди. • Обмислете повторно неврообразно изследване (КТ или ЯМР) на всеки 2-3 дни, ако пациентът има персистираща невротоксичност от степен ≥ 3. • Лечение на конвулсивен епилептичен статус съгласно указанията на лечебното заведение.

децеребрационна или декортикационна поза, или папилоедем, парализа на черепен нерв VI, или триада на Cushing.		
---	--	--

ASTCT = Американско общество за трансплантация и клетъчна терапия; ASBMT = Американско общество за трансплантация на кръв и костен мозък; CAR = химерен антигенен рецептор; CRS = синдром на освобождаване на цитокини; КТ = компютърна томография; ICE = енцефалопатия, свързана с имунни ефекторни клетки (Immune Effector Cell-Associated Encephalopathy); ЕЕГ = електроенцефалограма; ICANS = синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки; ICP = вътречерепно налягане; ОИЛ = отделение за интензивно лечение; IL = интерлевкин; i.v. = интравенозно; ЯМР = ядрено-магнитен резонанс; NCCN = Национална цялостна мрежа за борба с рака.

- ^a Адаптирано от консенсусните заключения на ASTCT/ASBMT за ICANS и насоките на NCCN, версия 1 от 2025г. относно лечението на токсични ефекти, свързани с приложението на CAR T-клетки. Степента на ICANS се определя от най-тежкото събитие (скор по ICE, ниво на съзнание, гърч, двигателни находки, повишено вътречерепно налягане/мозъчен оток), което не се дължи на друга причина.
- ^б Потиснатото ниво на съзнание не трябва да се дължи на друга причина (напр. без седращ лекарствен продукт).
- ^в При нужда приложението на тоцилизумаб трябва да се повтаря на всеки 8 часа, ако пациентът не се повлиява от приложението на i.v. течности или увеличаване на подаването на допълнително количество кислород. Приложението трябва да се ограничи до максимум 3 дози за 24-часов период; максимум общо 4 дози. В случай че няма на разположение тоцилизумаб, трябва да се приложи подходяща алтернативна анти-IL-6 терапия (напр. силтуксимаб).

Продължителни цитопении

В проучването FELIX продължителни цитопении от степен 3 или по-висока след инфузия на Aucatzyl възникват много често и включват тромбоцитопения и неутропения (вж. точка 4.8). Пациентите може да имат прояви на цитопении в продължение на няколко седмици след химиотерапия за лимфоцитно изчерпване и инфузия на Aucatzyl. Състоянието на повечето пациенти, получили цитопения от степен 3 в месец 1 след лечението с Aucatzyl, се подобрява до степен 2 или по-ниска в месец 3.

Кръвната картина на пациента трябва да се проследява след инфузия на Aucatzyl. Продължителните цитопении трябва да се лекуват съгласно насоките на лечебното заведение.

Тежки инфекции

Aucatzyl не трябва да се прилага на пациенти с клинично значими активни системни инфекции. Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на инфекция преди, по време на и след инфузия на Aucatzyl и лекувани по подходящ начин. Трябва да се осигури подходящо профилактично и терапевтично лечение за инфекции (вж. точка 4.2) и пълно отшумяване на тежката интеркурентна инфекция, преди да започне приложението на втората доза.

Тежки инфекции, включително животозастрашаващи или летални инфекции, са възникнали при пациенти след приложение на Aucatzyl. Фебрилна неутропения от степен 3 или по-висока е наблюдавана при пациенти след инфузия на Aucatzyl (вж. точка 4.8) и може да протича едновременно с CRS. В случай на фебрилна неутропения инфекцията трябва да се оцени и лекува с широкоспектрни антибиотици, течности и друга поддържаща грижа според медицинските показания.

При имunosупресирани пациенти се съобщава за животозастрашаващи и летални опортюнистични инфекции, включително дисеминирани гъбични инфекции и вирусна

реактивация (напр. HHV-6). Трябва да се има предвид вероятността за поява на тези инфекции при пациенти с неврологични събития и да се извършат подходящи диагностични оценки.

Вирусна реактивация

Вирусна реактивация, напр. реактивиране на вируса на хепатит В (hepatitis B virus, HBV), може да възникне при пациенти, лекувани с лекарствени продукти, насочени срещу В-клетки, и може да доведе до фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност и смърт.

Хипогамаглобулинемия

Хипогамаглобулинемията се причинява от В-клетъчна аплазия и се разглежда като следствие от изчерпване на нормалните В-клетки след CD19 CAR Т-клетъчна терапия. Има съобщения за хипогамаглобулинемия при пациенти, лекувани с Aucatzyl (вж. точка 4.8).

Хипогамаглобулинемията прави пациентите по-податливи на инфекции. Нивата на имуноглобулините трябва да се проследяват след лечение с Aucatzyl и да се контролират съгласно указанията на лечебното заведение, което включва предпазни мерки за защита от инфекция, приложение на антибиотици или антивирусна профилактика и заместваща терапия с имуноглобулини.

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза и синдром на активиране на макрофагите

Има съобщения за синдром на хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH)/синдром на активиране на макрофагите (MAS) след лечение с Aucatzyl (вж. точка 4.8). Лечението трябва да се прилага според стандартите на лечебното заведение.

Предходна трансплантация на стволови клетки (GvHD)

Не се препоръчва пациентите да получават Aucatzyl в рамките на 3 месеца от извършването на алогенна трансплантация на хемопоеични стволови клетки (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) поради риска от влошаване на болест на присадката срещу гостоприемника (graft-versus-host disease, GvHD) при приложение на Aucatzyl.

Левкаферезата за производство на Aucatzyl трябва да се извърши най-малко 3 месеца след алогенна HSCT.

Вторични злокачествени заболявания, включително с Т-клетъчен произход

Пациентите, лекувани с Aucatzyl, може да развият вторични злокачествени заболявания. Има съобщения за Т-клетъчни злокачествени заболявания след лечение на хематологични злокачествени заболявания с BCMA- или CD19-насочена CAR Т-клетъчна терапия. Т-клетъчни злокачествени заболявания, включително CAR-положителни злокачествени заболявания, се съобщават в рамките на седмици и до няколко години след приложение на CD19- или BCMA-насочена CAR Т-клетъчна терапия. Има случаи с летален изход.

Пациентите трябва да бъдат проследявани до края на живота им за признаци на вторични злокачествени заболявания. В случай на възникване на вторично злокачествено заболяване, трябва да се осъществи връзка с фирмата, за да се получат указания за вземане на проби от пациента за изследване.

Синдром на туморен лизис (TLS)

В изпитването FELIX са наблюдавани случаи на синдром на туморен лизис (tumour lysis syndrome, TLS), включително и тежки. За да се сведе до минимум рискът от TLS, пациентите с висок туморен товар трябва да получат профилактика за TLS съгласно стандартните насоки преди инфузия на Aucatzyl. Признаците и симптомите на TLS след инфузиите на Aucatzyl

трябва да се проследяват и при възникване на събития да се провежда лечение съгласно стандартните насоки.

Реакции на свръхчувствителност

Сериозните реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, може да възникнат поради съдържанието на DMSO в Aucatzyl.

Трансмисия на инфекциозен агент

Въпреки че Aucatzyl е тестван за стерилност и микоплазми, съществува риск от трансмисия на инфекциозни агенти. Поради това медицинските специалисти, които прилагат Aucatzyl, трябва да наблюдават пациентите за признаци и симптоми на инфекции след лечението и при необходимост да ги лекуват по подходящ начин.

Повлияване на резултати от вирусологични тестове

Поради ограничени на брой и къси участъци с идентична генетична информация при лентивирусния вектор, използван за създаване на Aucatzyl и HIV, някои тестове за HIV, базирани на нуклеинова киселина, може да дадат фалшиво положителни резултати.

Серологични тестове

Скринингът за HBV, HCV, HIV и други инфекциозни агенти трябва да се извършва в съответствие с клиничните насоки преди вземането на клетки за производствени цели (вж. точка 4.2). Не се приема за производство материал за левкафереза от пациенти с активна HIV, HBV или HCV инфекция.

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани с Aucatzyl, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация. Тази информация е предоставена в картата на пациента, която трябва да бъде дадена на пациента след лечението.

Активен лимфом на ЦНС

Има ограничен опит от употребата на този лекарствен продукт при пациенти с активен лимфом на ЦНС, дефиниран като мозъчни метастази, потвърдени чрез образна диагностика. Безсимптомни пациенти максимум със заболяване на ЦНС-2 (дефинирано като бели кръвни клетки < 5/ μ l в гръбначно-мозъчна течност с наличие на лимфобласти) без клинично изяви неврологични промени са лекувани с Aucatzyl, но данните при тази популация са ограничени. Поради това съотношението полза/риск от приложението на Aucatzyl не е установено при тези популации.

Съпътстващо заболяване

Пациенти с анамнеза за или активно разстройство на ЦНС, или незадоволителна бъбречна, чернодробна, белодробна или сърдечна функция са изключени от проучванията. Има вероятност тези пациенти да са по-уязвими към последствията от нежеланите реакции, описани по-долу, и към тях трябва да се подхожда с особено внимание.

Предходно лечение с анти-CD19 терапия

Aucatzyl не се препоръчва, ако пациентът има CD19-отрицателно заболяване или непотвърден CD19 статус.

Дългосрочно проследяване

Очаква се пациентите да бъдат включени в проучване за дългосрочно проследяване или регистър, за да се разбере по-добре дългосрочната безопасност и ефикасност на Aucatzyl.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа 1 131 mg натрий на таргетна доза, които са еквивалентни на 57 % от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Съдържание на калий

Този лекарствен продукт съдържа 39 mg калий на таргетна доза, които са еквивалентни на 1 % от препоръчителния минимален дневен прием от 3,51 g калий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Профилактичната употреба на системни кортикостероиди може да повлияе на действието на Aucatzyl. Поради това преди инфузията не се препоръчва профилактична употреба на системни кортикостероиди (вж. точка 4.2).

Приложението на тоцилизумаб или кортикостероиди за лечение на CRS и ICANS не повлиява скоростта или степента на експанзия и персистиране.

Живи ваксини

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини по време на или след лечение с Aucatzyl не е проучена. Като предпазна мярка ваксинация с живи ваксини не се препоръчва поне 6 седмици преди започване на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, по време на лечението с Aucatzyl и в периода до имунно възстановяване след лечението.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Статусът по отношение на бременност при жени с детероден потенциал трябва да бъде проверен преди започване на лечение с Aucatzyl. Aucatzyl не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Вижте информацията за предписване (кратката характеристика на продукта), касаеща терапията за лимфоцитно изчерпване за информация относно необходимостта от ефективна контрацепция при пациенти, които получават химиотерапия за лимфоцитно изчерпване.

Няма достатъчно данни за експозицията, за да се даде препоръка относно продължителността на контрацепцията след лечение с Aucatzyl.

Бременност

Има ограничени данни от употребата на обекабтаген автолевцел при бременни жени. Не са провеждани проучвания с Aucatzyl при животни за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието, за да се оцени дали може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага на бременна жена (вж. точка 5.3).

Не е известно дали обекабтаген автолевцел има потенциала да преминава във фетуса. Въз основа на механизма на действие, ако трансдуцираните клетки преминат през плацентата, те

може да предизвикат фетална токсичност, включително В-клетъчна лимфоцитопения. Поради това Aucatzyl не се препоръчва при бременни жени. Бременните жени трябва да бъдат уведомени за потенциалните рискове за фетуса.

Бременност след терапия с Aucatzyl трябва да се обсъди с лекуващия лекар.

Трябва да се обмисли оценка на нивата на имуноглобулините и В-клетките при новородени кърмачета от майки, лекувани с Aucatzyl.

Кърмене

Не е известно дали клетките обектаген автолевцел се екскретират в кърмата или дали преминават в кърмачето. Не може да се изключи риск за кърмачето. Кърмачките трябва да бъдат уведомени от лекуващия лекар за потенциалния риск за кърмачето.

Фертилитет

Липсват клинични данни за ефекта на Aucatzyl върху фертилитета. Ефектите върху мъжкия и женския фертилитет не са оценявани при проучвания при животни.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Aucatzyl повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Поради потенциала за неврологични събития, включително промяна на психичния статус или гърчове, пациентите трябва да се въздържат от шофиране или работа с тежки или потенциално опасни машини в продължение на поне 8 седмици след инфузия или до отшумяване на неврологичното събитие според преценката на лекуващия лекар.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции от всякаква степен, извън лабораторните отклонения, включват CRS (68,5 %), инфекции - с неуточнен патоген (44,9 %), мускулно-скелетна болка (31,5 %), пирексия (29,1 %), болка (27,6 %), гадене (26,0 %), диария (25,2 %), главоболие (23,6 %), умора (22,0 %) и кръвоизлив (21,3 %).

Най-честите нежелани реакции от степен 3 или по-висока, извън лабораторните отклонения, са инфекции - с неуточнен патоген (24,4 %), фебрилна неутропения (23,6 %), вирусни инфекции (13,4 %) и бактериални инфекциозни заболявания (11,0 %).

Най-честите сериозни нежелани реакции от всякаква степен включват инфекции - с неуточнен патоген (20,5 %), фебрилна неутропения (13,4 %), ICANS (9,4 %), CRS (7,9 %), сепсис (7,9 %) и пирексия (7,1 %).

Най-честите отклонения в резултатите от лабораторните изследвания от степен 3 или 4 включват неутропения (98,4 %), понижени левкоцити (97,6 %), понижени лимфоцити (95,3 %), тромбоцитопения (77,2 %) и анемия (65,4 %).

Химиотерапията за лимфоцитно изчерпване преди приложение на Aucatzyl също допринася за отклоненията в резултатите от лабораторните изследвания.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 4 обобщава нежеланите реакции при общо 127 пациенти с експозиция на Aucatzyl в проучването FELIX от фаза Ib и II. Тези реакции са представени по системо-органен клас и по

честота съгласно Медицинския речник за регулаторни дейности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA). Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4: Нежелани лекарствени реакции, установени при приложение на Aucatzyl

Системо- органен клас (СОК)	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации		
	Много чести	Инфекции – с неуточнен патоген Бактериални инфекциозни заболявания COVID-19 Вирусни инфекциозни заболявания, с изключение на COVID-19 Гъбични инфекциозни заболявания Сепсис
Нарушения на кръвта и лимфната система		
	Много чести	Неутропения ^a Левкопения ^a Лимфопения ^a Тромбоцитопения ^a Анемия ^a Фебрилна неутропения Коагулопатия
Нарушения на имунната система		
	Много чести	Синдром на освобождаване на цитокини
	Чести	Хипогамаглобулинемия Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза Болест на присадката срещу приемника
Нарушения на метаболизма и храненето		
	Много чести	Намален апетит
Психични нарушения		
	Чести	Делириум ^b
Нарушения на нервната система		
	Много чести	Главоболіе Синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки Енцефалопатия ^c Замаяност
	Чести	Тремор
Сърдечни нарушения		
	Много чести	Тахикардия
	Чести	Аритмия Сърдечна недостатъчност Палпитации
Съдови нарушения		
	Много чести	Хипотония Кръвоизлив
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
	Много чести	Кашлица
Стомашно-чревни нарушения		
	Много чести	Гадене Диария Повръщане Коремна болка

Системо- органен клас (СОК)	Честота	Нежелана реакция
		Констипация
	Чести	Стоматит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
	Много чести	Обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
	Много чести	Мускулно-скелетна болка
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
	Много чести	Пирексия Болка Умора Едем
	Чести	Втрисане
Изследвания		
	Много чести	Повишена аланинаминотрансфераза ^a Намалено тегло Хиперферитинемия Повишена аспартатаминотрансфераза ^a
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции		
	Чести	Реакция, свързана с инфузията

^a Честота въз основа на лабораторен показател от степен 3 или по-висока.

^b „Делириум“ включва възбуда, делириум, дезориентация, халюцинации, раздразнителност.

^b „Енцефалопатия“ включва афазия, когнитивно разстройство, състояние на обърканост, потиснато ниво на съзнание, нарушение на вниманието, дизартрия, дисграфия, енцефалопатия, летаргия, нарушение на паметта, промени в психичното състояние, синдром на задна обратима енцефалопатия, сомнолентност.

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на освобождаване на цитокини

CRS се съобщава при 68,5 % от пациентите, включително CRS от степен 3 при 2,4 % от пациентите. Медианата на времето до появата на CRS от всякаква степен е 8 дни след първата инфузия (диапазон: 1-23 дни) с медиана на продължителността 5 дни (диапазон: 1-21 дни).

В проучването FELIX 80 % от пациентите, получили CRS, имат ≥ 5 % бласти в КМ по време на лимфоцитно изчерпване, като 39 % от пациентите имат > 75 % бласти в костния мозък. Най-честите прояви на CRS сред пациентите, получили CRS, включват повишена температура (68,5 %), хипотония (25,2 %) и хипоксия (11,8 %).

По-голямата част от пациентите са получили CRS след първата, но преди втората инфузия на Aucatzyl. От 87-те пациенти, получили CRS, при 64,3 % CRS възниква след първата, но преди втората инфузия на Aucatzyl с медиана на времето до появата 6 дни (диапазон: --2 дни). Основното лечение за CRS е тоцилизумаб (75,9 %), като пациентите получават също кортикостероиди (22,9 %) и други антицитокинови терапии (13,8 %), вижте точка 4.4.

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH)/синдром на активиране на макрофагите (MAS)

HLH/MAS, включително тежки и животозастрашаващи реакции, може да възникнат след лечение с Aucatzyl. HLH/MAS се съобщава при 1,6 % от пациентите и включва събития от степен 3 и степен 4, съответно с време на появата в ден 22 и ден 41. Един пациент има ICANS като съпътстващо събитие след инфузия на Aucatzyl (вж. точка 4.4).

Синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки

За ICANS се съобщава при 29 пациенти (22,8 %). ICANS от степен ≥ 3 възниква при 9 пациенти (7,1 %) след лечение с Aucatzyl. Един пациент (1,1 %) е с ICANS от степен 4. Най-честите симптоми включват състояние на обърканост (9,4 %) и тремор (4,7 %).

В проучването FELIX повечето пациенти с ICANS (89,7 %) и всички пациенти с ICANS от степен ≥ 3 имат > 5 % бласти в КМ по време на лечението за лимфоцитно изчерпване. Сред пациентите с ICANS от степен ≥ 3 5 пациенти имат > 75 % бласти в КМ.

Медианата на времето до появата на събития на ICANS е 12 дни (диапазон: 1-31 дни) с медиана на продължителността 8 дни (диапазон: 1-53 дни). Медианата на времето до появата на събития на ICANS след първата инфузия и преди втората инфузия е 8 дни (диапазон: 1-10 дни) и 6,5 дни (диапазон: 2-22 дни) след втората инфузия. Поява на ICANS след втора инфузия има при повечето пациенти (62,1 %).

Двадесет и четири пациенти получават лечение за ICANS. Всички лекувани пациенти получават високи дози кортикостероиди, а 12 пациенти получават профилактично антиепилептични лекарства (вж. точка 4.4).

Продължителна цитопения

В групата за безопасност (N = 127) медианата на времето от деня на инфузията на Aucatzyl до възстановяването на броя на неутрофилите до $\geq 0,5 \times 10^9/l$ и $\geq 1 \times 10^9/l$ (въз основа на техния брой при скрининга) е съответно 0,8 месеца и 1,9 месеца.

Цитопении от степен ≥ 3 в месец 1 след инфузията се наблюдават при 68,5 % от пациентите и включват неутропения (57,5 %) и тромбоцитопения (52,0 %). Цитопении от степен 3 или по-висока в месец 3 след инфузия на Aucatzyl се наблюдават при 21,3 % от пациентите и включват неутропения (13,4 %) и тромбоцитопения (13,4 %) (вж. точка 4.4).

Инфекции

Инфекции след инфузия на Aucatzyl (от всички степени) възникват при 70,9 % от пациентите. Инфекции от степен 3 или 4, които не са свързани с COVID-19, възникват при 44,9 % от пациентите, включително инфекции с неуточнен патоген (24,4 %), бактериални инфекции (11,0 %), сепсис (10,2 %), вирусни (5,5 %) и гъбични (4,7 %) инфекции.

Летални инфекции с неуточнен патоген се съобщават при 0,8 % от пациентите. Летален сепсис възниква при 3,9 % от пациентите.

Фебрилна неутропения от степен 3 или по-висока се наблюдава при 23,6 % от пациентите след инфузия на Aucatzyl и може да протече едновременно със CRS (вж. точка 4.4).

Хипогамаглобулинемия

Хипогамаглобулинемия се съобщава при 9,4 % от пациентите, лекувани с Aucatzyl, включително 2 случая (1,6 %) на хипогамаглобулинемия от степен 3 (вж. точка 4.4).

Имуногенност

Хуморалната имуногенност на Aucatzyl се измерва с помощта на тест за откриване на антилекарствени антитела срещу Aucatzyl. В проучването FELIX 8,7 % от пациентите са с положителен резултат от теста за анти-CD19 CAR антитела преди инфузията. Индуцирани от лечението анти-CD19 CAR антитела се откриват при 1,6 % от пациентите. Няма доказателства, че наличието на анти-CD19 CAR антитела – предварително съществуващи или след инфузията

– повлиява ефективността, безопасността, първоначалната експанзия и персистирането на Aucatzyl.

Клетъчната имуногенност на Aucatzyl е измерена с помощта на ензимно-свързан имуносорбентен точков анализ за откриване на Т-клетъчни отговори, измерени чрез образуването на интерферон гама (IFN- γ) към пълноразмерна анти-CD19 CAR. Само 3,1 % (3/96) от пациентите са с положителен резултат при отчитането на клетъчната имуногенност (IFN- γ) след инфузията. Няма доказателства, че клетъчната имуногенност повлиява кинетиката на първоначалната експанзия и персистирането на Aucatzyl, или безопасността, или ефективността на Aucatzyl.

Вторични злокачествени заболявания

Има случаи на следната(те) нежелан(и) реакция(и), съобщени след лечение с други CAR Т-клетъчни продукти, които може да възникнат и след лечение с Aucatzyl: вторично злокачествено заболяване с Т-клетъчен произход.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

По време на клиничните проучвания случаи на предозиране се наблюдават при приложението на първата доза при 3,9 % от пациентите. Всичките 5 пациенти са с висок туморен товар, като е трябвало да получат първа доза 10×10^6 клетки, но са получили по-висока доза между 68 и 103×10^6 CAR Т-клетки. CRS, ICANS и HLH, включително сериозни събития, се наблюдават при пациенти, при които е имало предозиране. В случай на съмнение за предозиране всички нежелани реакции трябва да се лекуват в съответствие с предоставените указания (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, антинеопластична клетъчна и генна терапия, АТС код: L01XL12.

Механизъм на действие

Обекабтаген автолевцел е автоложна имунотерапия, състояща се от собствените Т-клетки на пациента, разработени да експресират CAR, който разпознава CD19 прицелни клетки чрез мишия CAT13.1E10 хибридом (CAT) свързващ домейн. Ангажирането на анти-CD19 (CAT) CAR-положителни Т-клетки с CD19-експресирани прицелни клетки, като ракови клетки и нормални В-клетки, води до активиране на анти-CD19 (CAT) CAR-положителните Т-клетки и сигнализирането надолу по веригата чрез CD3-зета домейна. Пролиферацията и персистентността посредством анти-CD19 (CAT) CAR-положителните Т-клетки след активиране се засилват от наличието на 4-1BB костимулиращ домейн. Това свързване с CD19 води до антитуморна активност и убиване на CD19-експресиращи прицелни клетки.

Проучванията показват, че обекабтаген автолевцел е с бърза скорост на отделяне $3,1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ от неговия CD19-свързващ домейн.

Фармакодинамични ефекти

Серумните нива на цитокини, като IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ , и гранулоцити- макрофагеални колониостимулиращи фактори, са оценени преди и до 3 месеца след инфузията на обекабтаген автолевцел. Пиково повишение на плазмените цитокини се наблюдава в ден 28 след инфузията на обекабтаген автолевцел и нивата се връщат до изходните до месец 3.

Поради целевият ефект на обекабтаген автолевцел се очаква да има период на В-клетъчна аплазия.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на обекабтаген автолевцел се основават на резултатите от проучването FELIX (номер на КИ в ЕС 2024-512903-38-00), открито, многоцентрово проучване на обекабтаген автолевцел фаза Ib/II с едно рамо при възрастни пациенти с рецидивирала/рефрактерна В ALL.

Първичният резултат от Кохорта ПА е общата честота на пълна ремисия, дефинирана като процент пациенти, постигнали пълна ремисия (complete remission, CR) или пълна ремисия с непълно хематологично възстановяване (incomplete haematologic recovery, CRi), оценено от Независима комисия за преглед на отговора (Independent Response Review Committee, IRRC), а вторичните резултати включват продължителност на ремисията (duration of remission, DOR), честота на пълна ремисия (complete remission rate, CRR) и процент пациенти, постигнали отрицателен статус за наличие на минимално остатъчно заболяване (minimal residual disease, MRD) в отговор на лечението.

Пациентите в основното проучване са възрастни (≥ 18 години) с рецидивирала/рефрактерна CD19+ В ALL, наличие на $\geq 5\%$ бласти в КМ при скрининга и потвърдена експресия на CD19 след терапия с блинатумомаб. Рецидивирал или рефрактерен статус се дефинира, както следва: първично рефрактерно заболяване, първи рецидив след ремисия, продължаващ ≤ 12 месеца, рецидивирала/рефрактерна остра лимфобластна левкемия (ALL) след 2 или повече предходни линии на системна терапия или рецидивирала/рефрактерна ALL най-малко над 3 месеца след аlogenна HSCT. Пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома ALL отговарят на изискванията, ако имат непоносимост към или са преминали неуспешно 2 линии на терапия с който и да е инхибитор на тирозинкиназата (tyrosine kinase inhibitor, TKI) или една линия терапия с TKI от второ поколение, или ако терапията с TKI е противопоказана. Пациенти с предходна терапия, насочена срещу CD19, различна от блинатумомаб, са изключени. Лечението се състои от химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, последвана от обекабтаген автолевцел като инфузия на разделена доза с обща таргетна доза 410×10^6 CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (вж. точка 4.2).

В основната Кохорта ПА 113 пациенти са подложени на левкафереза (група на левкафереза) и 94 (83,2 %) пациенти са лекувани с поне една инфузия на обекабтаген автолевцел (група на инфузия): 19 пациенти прекратяват участието си, без да получат инфузия по причини, свързани с настъпване на смърт (12 пациенти), нежелана реакция (неутропеничен сепсис, свързан с основното заболяване [1 пациент]) и по решение на лекаря (1 пациент). Пет от 113 пациенти, подложени на левкафереза (4,4 %), не получават инфузия на обекабтаген автолевцел поради проблеми, свързани с производството.

Медианата на възрастта на 94-те пациенти, на които е прилагана инфузия, е 50 години; сред тях 83 пациенти са на възраст 26 и повече години. Пациентите от мъжки и женски пол, на които е прилагана инфузия с обекабтаген автолевцел, са разпределени по пол поравно, съответно 47 мъже и 47 жени. Седемдесет пациенти са от европейската раса (74,5 %); 29 пациенти (30,9 %) са с латиноамерикански произход (Таблица 5).

Осемдесет и осем пациенти (93,6 %) получават бриджинг терапия (напр. химиотерапия, инотузумаб озогамицин, ТКІ) между левкаферезата и химиотерапията за лимфоцитно изчерпване за контрол на туморния товар. Всички пациенти получават инфузия на обекабтаген автолевцел в ден 1 и са хоспитализирани най-малко до ден 10.

Таблица 5: Изходни демографски и свързани със заболяването характеристики за проучването (Кохорта ПА)

	Група на инфузия (N = 94)	Група на левкафереза (N = 113)
Медиана на възрастта, диапазон (години)	50 (20 – 81)	49 (20 – 81)
Възрастова група (години), n (%)		
≥ 18 години и ≤ 25 години	11 (11,7)	13 (11,5)
> 25 години	83 (88,3)	100 (88,5)
Пол, n (М/Ж)	47М/47Ж	61М/52Ж
Раса, n (%)		
От европеидната раса	70 (74,5)	87 (77,0)
Положителен за филаделфийска хромозома статус (BCR-ABL положителен), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Медиана на предишни линии на лечение, n (диапазон)	2 (1 – 6)	2 (1 – 6)
≥ 3 предишни линии, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Рефрактерен към последната предишна линия на терапия, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
Предишна HSCT, n (%)	36 (38,3)	43 (38,1)
Предишна инфузия на блинатумомаб, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)
Предишна инфузия на инотузумаб, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
% бласти в КМ при лимфоцитно изчерпване, медиана (диапазон)	43,5 (0 – 100)	43,5 (0 – 100)
% бласти в КМ при лимфоцитно изчерпване, n (%)		
> 75 %	30 (31,9)	30 (26,5)
> 20 % до 75 %	27 (28,7)	27 (23,9)
5 до 20 %	14 (14,9)	14 (12,4)
< 5 %	23 (24,5)	23 (20,4)
Липсват	0	19 (16,8)
Екстрамедуларно заболяване при лимфоцитно изчерпване, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL = миша левкемия на Abelson; BCR = клъстерен регион на граничните стойности; КМ = костен мозък; Ж = жени; HSCT = трансплантация на хемопоеични стволови клетки; М = мъже.

Първичният анализ на ефикасността е оценен при пациенти, получили поне една инфузия на обекабтаген автолевцел (група на инфузия) в основната Кохорта ПА на проучването FELIX (Таблица 6). От 94-те пациенти в групата на инфузия, медианата на получената доза е 410×10^6 CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (диапазон: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки). Осемдесет и пет пациенти (90,4 %) получават общата таргетна доза 410×10^6 CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки. Шест пациенти (6,4 %) получават само първата доза, главно поради нежелани реакции (3,2 %), прогресиращо заболяване (1,1 %), проблеми, свързани с производството (1,1 %) и настъпване на смърт (1,1 %). Медианата на времето за производство от получаването на левкаферезата до сертифицирането на продукта е 20 дни (диапазон: 17-43 дни), а медианата на времето от левкаферезата до инфузията на обекабтаген автолевцел е 35,5 дни (диапазон: 25-92 дни). Медианата на проследяване (продължителност от първата инфузия до датата на заключване на данните 07 февруари 2024 г.) е 20,25 месеца (диапазон: 13-30 месеца).

Вторичният резултат „Честота на MRD-отрицателен статус“ сред участниците с обща честота на ремисия (ORR = CR или CRi) е оценен чрез секвениране от следващо поколение, полимеразна верижна реакция и флуоцитометрия.

Таблица 6: Анализ на ефикасността (Кохорта ПА)

	Група на инфузия (N = 94)	Група на левкафереза (N = 113)
Обща честота на ремисия (ORR: CR + CRi)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)
95 % ДИ (%)	(66,7; 84,7)	(54,1; 72,6)
Пълна ремисия (CR) по всяко време		
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
95 % ДИ (%)	(44,7; 65,6)	(39,2; 58,3)
Честота на MRD-отрицателен статус сред участниците със CR или CRi (NGS/PCR/поточна цитометрия)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
95 % ДИ (%)	(79,3; 95,1)	(79,3; 95,1)
Продължителност на ремисия (DOR)		
N ^b	72	72
Медиана в месеци ^b	14,06	14,06
95 % ДИ (диапазон в месеци)	(8,18; NE)	(8,18; NE)

КМ = костен мозък; BOR = най-добър общ отговор след инфузия на Aucasyl;

ДИ = доверителен интервал; CR = пълна ремисия; CRi = пълна ремисия с непълно възстановяване на броя; DOR = продължителност на ремисия; FACS = флуоресцентно-активирано клетъчно сортиране; MRD = минимално остатъчно заболяване; IRRC = независима комисия за преглед на отговора; NE = не може да се оцени; NGS = секвениране от следващо поколение; ORR = обща честота на ремисия; PCR = полимеразна верижна реакция; SCT = трансплантация на стволови клетки.

^a Пациенти в ремисия от оценката на IRRC с MRD-отрицателен статус на КМ чрез централен ClonoSEQ NGS/PCR/FACS.

^b Пациенти, постигнали BOR CR или CRi.

^в С цензуриране за SCT и друга нова противоракова терапия.

Сред пациентите на възраст 26 и повече години в групата на инфузия (N = 83) ORR е 78,3 % (95% ДИ [доверителен интервал]: 67,9; 86,6) с честота на CR 57,8 % (95 % ДИ: 46,5; 68,6). Медианата на DOR е 14,1 месеца (95% ДИ: 8,1; NE [не може да се оцени]) при пациенти с отговор.

Сред пациентите, получили общата препоръчителна доза 410×10^6 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки, честотата на ORR е 81,2 % с честота на CR 61,2 %. Медианата на DOR е 14,1 месеца (95 % ДИ: 8,2; NE) при пациенти с отговор. За 9 пациенти (9,6 %), получили таргетната доза, включително 6 пациенти, получили само първата доза, честотата на ORR е 33,3 % с честота на CR 0 %. Медианата на DOR е 5,2 месеца (95 % ДИ: NE, NE) при пациенти с отговор (CRi).

При пациентите, получили и двете дози (N = 88; 93,6 %), пациентите, получаващи по-ниска първа доза 10×10^6 клетки (> 20 % бласти в КМ, висок болен товар, N = 56) имат числено по-ниска ORR (75,0 %; 95 % ДИ: 61,6; 85,6) от пациентите, получаващи по-висока първа доза 100×10^6 клетки ($\leq 20\%$ бласти в КМ, нисък болен товар, N = 32) (87,5 %; 95 % ДИ: 71,0; 96,5). Медианата на DOR е 12,5 месеца (95 % ДИ: 7,1; NE) при пациенти с отговор, получаващи по-ниска първа доза 10×10^6 клетки и 14,2 месеца (95 % ДИ: 10,7; NE) при пациенти с отговор, получаващи по-висока първа доза 100×10^6 клетки.

Сред пациентите с рецидив преди началото на нови противоракови терапии 46,4 % са с CD19-

отрицателен рецидив, 10,7 % са с CD19-смесен рецидив, 42,9 % са с CD19-положителен рецидив.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Aucasyl в една или повече подгрупи на педиатричната популация при B ALL. Вижте точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията.

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Клетъчна кинетика

Фармакокинетиката (ФК) на обекабтаген автолевцел е оценена при 94 пациенти с рецидивирала/рефрактерна CD19+ B ALL, получаващи дози с медиана 410×10^6 CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (диапазон: $10-480 \times 10^6$ CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки).

Бърза експанзия настъпва след инфузия на първата доза при повечето пациенти и продължава след втората доза до медианата на времето на максимална експанзия до постигане на пик (T_{max}) в ден 14 (диапазон: 2-55 дни).

Намаляването на концентрациите на CAR Т започва малко след ден 28 и достига стабилизирана концентрация от месец 6; с максимално персистиране, наблюдавано 27,7 месеца.

Високо ниво на експанзия обикновено се наблюдава независимо от статуса на отговора (CR/CRi спрямо не-CR/не-CRi). Общо 84,6 % (22/26) от пациентите с текуща ремисия имат текущо персистиране на CAR Т клетките при последната оценка на лабораторните показатели.

Таблица 7: Обобщение на ФК показателите в периферна кръв чрез BOR (кохорта ПА, група на инфузия)

Показател метричен	Най-добър общ отговор		Общо (N = 94)
	CR/CRi (N = 72)	He-CR/CRi (N = 22)	
C_{max} (копия/ μ г ДНК)			
N	72	22	94
Средна геометрична стойност (Geo-CV %)	117 381 (206,0)	107 465 (832,7)	114 982 (287,6)
Диапазон (мин. - макс.)	2 120-478 000	129-600 000	129-600 000
T_{max} (дни)			
N	72	22	94
Медиана	14	17	14
Диапазон (мин. - макс.)	2-55	6-28	2-55
AUC _(0-28d) (копия/ μ г ДНК*дни)			
N	68	14	82
Средна геометрична стойност (Geo-CV %)	1 089 908 (236,0)	1 404 899 (186,4)	1 138 188 (225,6)
Диапазон (мин. - макс.)	17 900-6 730 000	176 000-7 230 000	17 900-7 230 000

$AUC_{(0-28d)}$ = площ под кривата концентрация-време от ден 0 до ден 28; BOR = най-добър общ отговор; C_{max} = максимална концентрация; CR = пълна ремисия; CRi = пълна ремисия с непълно възстановяване на броя; ДНК = дезоксирибонуклеинова киселина; Geo-CV % = геометричен коефициент на вариация; ФК = фармакокинетика; T_{max} = време до постигане на максимална концентрация.

Пациентите, получили първа разделена доза 10×10^6 клетки (> 20 % бласти), показват по-голяма експанзия на CAR T клетките (C_{max} и AUC_{0-28d}) в сравнение с пациентите, получили първа разделена доза 100×10^6 клетки (≤ 20 % бласти). От своя страна, пациентите с висока експанзия имат склонност към по-високи нива на CRS и ICANS. Поради това високият туморен товар е основният рисков фактор за появата на CRS и ICANS.

В проучването FELIX медианата на телесното тегло е 75,75 kg (диапазон: 42,6-230,6 kg). ФК профил е сравним между пациенти с по-ниско (< 75,75 kg) и по-високо ($\geq 75,75$ kg) телесно тегло.

Специални популации

Полът или възрастта (под 65 години, между 65 и 74 години и между 75 и 84 години) нямат значимо въздействие върху ФК на Aucatzyl (C_{max} , AUC_{0-28d} или персистентност).

Данните в популацията на участниците, които не са от европейската раса (Таблица 5), са твърде ограничени, за да се направят каквито и да било заключения за въздействието на расата върху ФК показатели.

Не са провеждани проучвания с Aucatzyl при чернодробно и бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Aucatzyl се състои от инженерно модифицирани човешки Т-клетки, поради което няма представителни *in vitro* тестове, *ex vivo* модели или *in vivo* модели, които могат да отразяват точно токсикологичните характеристики на продукта за употреба при хора. Поради това не са извършвани традиционни токсикологични проучвания, използвани при разработването на лекарства.

Не са провеждани проучвания с Aucatzyl за канцерогенност или генотоксичност. Не са провеждани проучвания за оценка на ефектите на Aucatzyl върху фертилитета, репродуктивната способност и развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев едетат

Физиологичен разтвор с фосфатен буфер (phosphate buffered saline, PBS): калиев дихидрогенфосфат, натриев хлорид, динатриев фосфат, калиев хлорид, вода за инжекции

Човешки албумин, разтвор

Диметилсулфоксид (DMSO)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

6 месеца при $\leq -150^{\circ}\text{C}$.

След размразяване: 1 час при стайна температура.

6.4 Специални условия на съхранение

Aucatzyl трябва да се съхранява в парната фаза на течен азот ($\leq -150^{\circ}\text{C}$) и да остане замразен, докато пациентът бъде готов за лечението, за да се гарантира наличието на жизнеспособни клетки за приложение на пациента. Размразеният лекарствен продукт не трябва да се замразява повторно. Продуктът не трябва да се облъчва преди или по време на употреба, тъй като това може да доведе до деактивиране на продукта.

За условията на съхранение и продължителността на периода след размразяване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления за употреба, приложение или имплантиране

Инфузионен(ни) сак(ове) от етилен винил ацетат със запечатана тръба за пълнене и 2 налични порта за поставяне на шип, съдържащи или 10–20 ml (сакове 50 ml), или 30–70 ml (сакове 250 ml) клетъчна дисперсия. Една индивидуална схема на лечение включва 3 или повече инфузионни сака за общата доза 410×10^6 CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки. Всеки инфузионен сак е опакован индивидуално във външна опаковка и поставен в метална касета. Металните касети са опаковани в модул криогенен комплект за опаковане ModPak. В един ModPak могат да се поберат до 4 касети. За транспортиране на максималния брой 7 касети може да са необходими два контейнера ModPak™.

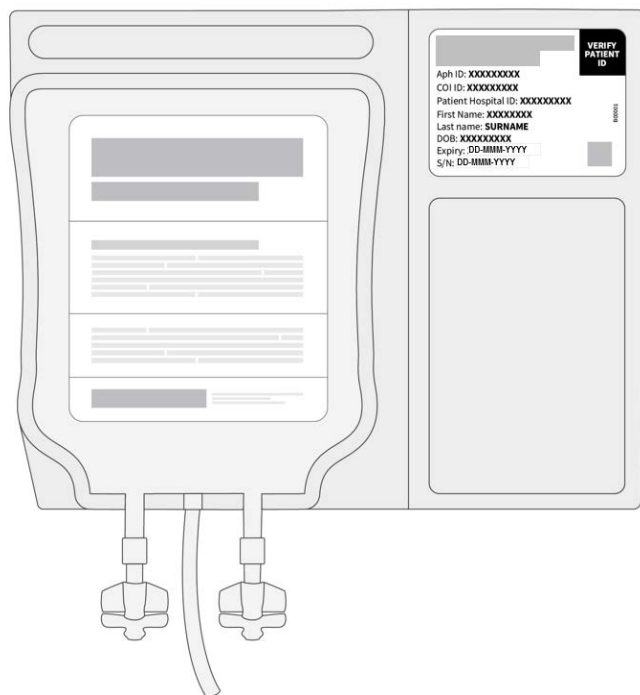
6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Продуктът не трябва да се облъчва преди или по време на употреба, тъй като това може да доведе до деактивиране на продукта.

Получаване и съхранение на Aucatzyl

- Aucatzyl се доставя в криоконтейнер с течен азот в парната фаза ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).
- Потвърдете самоличността на пациента. Отворете криоконтейнера, извадете RfIC и металната(ите) касета(и). Отворете металната(ите) касета(и), за да извадите инфузионните сакове от прозрачната им външна опаковка. Самоличността на пациента трябва да отговаря на идентификаторите на пациента върху RfIC за Aucatzyl, намиращ се в криоконтейнера и върху етикетите на инфузионните сакове (вж. Фигура 2).
- Времето извън средата на парната фаза на течен азот трябва да се сведе до абсолютен минимум, за да се избегне преждевременно размразяване на продукта (препоръчва се да не надвишава 90 секунди).
- Когато самоличността на пациента не отговаря на идентификаторите върху RfIC или етикета: Не правете инфузия с продукта. Свържете се с Autolus на 00800 0825 0829, ако има несъответствия между означенията върху опаковката и идентификаторите на пациента.
- Дръжте инфузионния(те) сак(ове) в металната(ите) касета(и), прехвърлете Aucatzyl в парната фаза на течен азот на място за съхранение с контролиран достъп при $\leq -150^{\circ}\text{C}$ (докато не е готов за прехвърляне, размразяване и инфузия).

Фигура 2: Специфични за пациента идентификатори



Специфични за пациента идентификатори:

ID на афереза
ID на верижна идентичност
Болничен ID
Име на пациента
Дата на раждане на пациента

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Aucatzyl трябва да се транспортира в лечебното заведение в затворени, устойчиви на счупване и протичане опаковки.

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, които работят с Aucatzyl, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици, защитно облекло и предпазни очила), за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Планиране преди приготвянето на Aucatzyl

Специфичният за партидата RfIC и план-графикът за дозите на пациента ще бъдат предоставени в криоконтейнера.

Потвърдете дали идентификаторите на пациента върху RfIC и инфузионните сакове съвпадат (вж. Фигура 2).

1. Уверете се, че са на разположение резултатите на пациента от оценката на КМ (вж. точка 4.2, Оценка на костен мозък).
2. План-графикът за дозите Aucatzyl, предоставен с RfIC, помага за определяне на подходящата схема на прилагане, която да се приложи в ден 1 (3 дни [± 1 ден] след завършване на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване) и ден 10 (± 2 дни). Запишете следната информация в план-графика за дозите:
 - а. Процента на бластите от оценката на КМ на пациента.
 - б. Серийния(ите) номер(а) на сака(овете) с Aucatzyl; необходимия брой сакове от съответния вид за всяка доза; и посочения обем за приложение със спринцовка (за дозата 10×10^6 клетки), преписани от RfIC.
3. Попълването на план-графика за дозите Aucatzyl ще ориентира лекуващия лекар за броя на саковете и съответната необходима доза, както и за приготвянето на Aucatzyl за дозата в ден 1 и ден 10 (± 2 дни), вижте Фигура 1.

Прехвърляне и размразяване преди инфузията

- Като използвате попълнения план-график за дозите за насоки, прехвърлете САМО касетата(ите)/инфузионния(те) сак(ове), необходими за съответния ден на прилагане, от мястото на съхранение в парна фаза на течен азот в подходящ съд за прехвърляне (т.е. криоконтейнер с течен азот в парна фаза, поддържащ температура $\leq -150^{\circ}\text{C}$) за транспортиране до мястото на размразяване на сака.
- Прехвърлете необходимата(ите) касета(и) една по една, като потвърдите серийните номера на саковете с Aucatzyl и идентификаторите на пациента върху етикета на всеки инфузионен сак (вж. Фигура 2).
- Времето извън средата на парната фаза на течен азот трябва да се сведе до абсолютен минимум, за да се избегне преждевременно размразяване на продукта (препоръчва се да не надвишава 90 секунди).
- Ако в даден ден на прилагане са необходими повече от един инфузионен сак, размразявайте инфузионените сакове един по един; не изваждайте следващите сакове от мястото на съхранение в парната фаза на течен азот ($\leq -150^{\circ}\text{C}$), докато инфузията на предишния сак не завърши.
- Оставете инфузионния сак с Aucatzyl в неговата външна опаковка, размразете при 37°C на водна баня или в устройство за размразяване, докато в инфузионния сак няма останали видими замразени бучки. Всеки сак трябва да се разтрива внимателно, докато клетките не се размразят. Размразяването на всеки инфузионен сак отнема между 2 и 8 минути. Извадете от водната баня или устройството за размразяване веднага след като размразяването приключи. Внимателно извадете инфузионния сак от външната опаковка, като внимавате да не повредите сака и портовете.
- Внимателно размесете съдържанието на сака, за да диспергирате бучките клетъчен материал, и незабавно го приложете на пациента.
- Размразеният продукт да не се замразява повторно и да не се съхранява в хладилник.

Мерки, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция

При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Aucatzyl, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Aucatzyl (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материали от човешки произход.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1951/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Autolus Limited
(The Nucleus)
Marshgate
Stevenage SG1 1FR
Обединено кралство

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 на Регламент (ЕС) No 507/2006. В съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Ключови елементи:

Наличност на тоцилизумаб и сертифициране на центъра

ПРУ ще гарантира, че болниците и свързаните с тях центрове, които отпускат Aucatzyl, са сертифицирани в съответствие с договорената програма за контролирано разпределение:

- като осигури незабавен достъп до тоцилизумаб на място за всеки пациент преди инфузия на Aucatzyl. В извънреден случай, когато тоцилизумаб не е на разположение, медицинският център трябва да има достъп до подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб.
- като гарантира, че медицинските специалисти (МС), участващи в лечението на даден пациент, са завършили обучителната програма.

Инструменти за обучителна консултация/консултация за безопасност

Преди Aucatzyl да бъде пуснат на пазара във всяка държава членка, ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителните материали с националния компетентен орган.

Ръководство за медицинския специалист

ПРУ ще гарантира, че във всяка държава членка, в която се предлага Aucatzyl, на всички МС, които се очаква да предписват, отпускат и прилагат Aucatzyl, ще бъде предоставен документ с насоки за:

- проследяване и лечение на CRS и неврологични признаци и симптоми;
- проследяване и лечение на ICANS;
- осигуряване на адекватно и подходящо съобщаване на сериозни нежелани реакции, предполагащи CRS или ICANS;
- осигуряване на двадесет и четири часов непосредствен достъп до тоцилизумаб, инхибитор на IL-6 рецептора, преди инфузия на Aucatzyl. В извънреден случай, когато тоцилизумаб не е на разположение, медицинският център трябва да има достъп до подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб.
- предоставяне на информация за риска от предозиране и грешки, свързани с лекарствения продукт;
- предоставяне на информация за риска от вторично злокачествено заболяване с Т-клетъчен произход;
- предоставяне на информация относно безопасността и ефективността при дългосрочните проучвания за проследяване и значимостта на приноса към такива проучвания.

Карта на пациента

Да се информират пациентите и да им бъде обяснено:

- какви са рисковете от CRS и ICANS, свързани с Aucatzyl;
- че е необходимо незабавно да съобщават симптомите на техния лекуващ лекар;
- че е необходимо да останат в близост до мястото (в рамките на 2 часа пътуване), където им е приложен Aucatzyl, в продължение на най-малко 4 седмици след инфузия на Aucatzyl;
- че пациентът не може да дарява органи или кръв;
- че е необходимо да носят Картата на пациента по всяко време.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се характеризират допълнително дългосрочната безопасност и ефикасност на Aucatzyl при възрастни пациенти с рецидивирала или рефрактерна В-клетъчна прекурсорна остра лимфобластна левкемия, ПРУ трябва да проведе и предостави резултатите от проучване за дългосрочно проследяване на пациенти, лекувани преди това с обекабтаген автолевцел, съгласно съгласуван протокол.	30 юни 2039 г.
Неинтервенционално проучване за безопасност след разрешаване за употреба. За да се характеризират допълнително дългосрочната безопасност и ефикасност на Aucatzyl при възрастни пациенти с рецидивирала или рефрактерна В-клетъчна прекурсорна остра лимфобластна левкемия, ПРУ трябва да проведе и предостави резултатите от проспективно проучване, базирано на данни от регистър.	30 юни 2045 г.

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се потвърдят дългосрочната ефикасност и безопасност на Aucatzyl при възрастни пациенти с рецидивирала или рефрактерна В-клетъчна прекурсорна остра лимфобластна левкемия, ПРУ трябва да предостави окончателните резултати от клиничното проучване FELIX, открито проучване фаза Ib/II с едно рамо на обекабтаген автолевцел от при възрастни пациенти с рецидивирала или рефрактерна В-клетъчна прекурсорна остра лимфобластна левкемия.	30 юни 2029 г.
За да се потвърдят ефикасността и безопасността на Aucatzyl при възрастни пациенти с рецидивирала или рефрактерна В-клетъчна прекурсорна остра лимфобластна левкемия, ПРУ трябва да предостави резултатите от проспективно, неинтервенционно проучване, изследващо ефикасността и безопасността на базата на данни от същия регистър, използван за характеризиране на дългосрочната безопасност и ефикасност на Aucatzyl, съгласно съгласуван протокол.	31 юли 2030 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА МОДРАК

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aucatzyl 410 × 10⁶ клетки инфузионна дисперсия
обекабтаген автолевцел (CAR+ жизнеспособни Т-клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Автоложни обогатени човешки Т-клетки, трансдуцирани *ex vivo* с лентивирусен вектор, за да експресират анти-CD19 химерен антигенен рецептор (CAR).

Това лекарство съдържа клетки от човешки произход.

Съдържа: 410 × 10⁶ CAR+ жизнеспособни Т-клетки, като концентрацията зависи от партидата.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев едетат, калиев дихидрогенфосфат, натриев хлорид, динатриев фосфат, калиев хлорид, вода за инжекции, диметилсулфоксид, разтвор на човешки албумин. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия.

Таргетната доза може да бъде доставена с един или два комплекта Модрак. Всеки комплект Модрак може да съдържа до 4 касети с различни конфигурации на саковете.

Опаковка 1/1.

Опаковка 1/2.

Опаковка 2/2.

Преди употреба прочетете сертификата за освобождаване за инфузия.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Преди употреба прочетете сертификата за освобождаване за инфузия.

Вижте план-графика за дозите за насоки относно подходящата схема на прилагане за конкретния пациент.

Интравенозно приложение.

СПРЕТЕ Проверете ID на пациента.

НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.

НЕ облъчвайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се транспортира и съхранява в парната фаза на течен азот $\leq -150^{\circ}\text{C}$. Да се използва в рамките на 1 час след размразяване. Да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1951/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Aph ID:
COI ID:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

19. ИНФОРМАЦИЯ ЗА ВЕРИГАТА НА ДОСТАВКИ

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА ОПАКОВКА (КАСЕТА)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aucatzyl 410 $\times 10^6$ клетки инфузионна дисперсия
обекабтаген автолевцел (CAR+ жизнеспособни Т-клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Автоложни обогатени човешки Т-клетки, трансдуцирани *ex vivo* с лентивирусен вектор, за да експресират анти-CD19 химерен антигенен рецептор (CAR).

Това лекарство съдържа клетки от човешки произход.

Съдържа:

$\leq 100 \times 10^6$ CAR+ жизнеспособни Т-клетки, като концентрацията зависи от партидата.

100×10^6 CAR+ жизнеспособни Т-клетки, като концентрацията зависи от партидата.

$\leq 300 \times 10^6$ CAR+ жизнеспособни Т-клетки, като концентрацията зависи от партидата.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев едетат, калиев дихидрогенфосфат, натриев хлорид, динатриев фосфат, калиев хлорид, вода за инъекции, диметилсулфоксид, разтвор на човешки албумин. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия.

Конфигурация на сак за 10×10^6 клетки.
10 ml на сак.

Конфигурация на сак за 100×10^6 клетки.
10-20 ml на сак.

Дозата може да бъде суспендирана в един или повече инфузионни сака.

Конфигурация на сак за 100×10^6 клетки.
30-70 ml на сак.

Конфигурация на сак за 300×10^6 клетки.
30-70 ml на сак.

Дозата може да бъде суспендирана в един или повече инфузионни сака.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Изтеглете посочения обем със спринцовка (конфигурация на сак за 10×10^6 клетки)

Преди употреба прочетете листовката.

Преди употреба прочетете сертификата за освобождаване за инфузия.

Вижте план-графика за дозите за насоки относно подходящата схема на прилагане за конкретния пациент.

Интравенозно приложение.

СПРЕТЕ Проверете ID на пациента.

НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.

НЕ облъчвайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се транспортира и съхранява в парната фаза на течен азот $\leq -150^{\circ}\text{C}$. Да се използва в рамките на 1 час след размразяване. Да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1951/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА
--

Aph ID:
COI ID:
Болничен ID:
Собствено:
Фамилно:
DOB:
S/N:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ИНФУЗИОНЕН САК

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Aucatzyl 410 × 10⁶ клетки инфузионна дисперсия
обекабтаген автолевцел (CAR+ жизнеспособни Т-клетки)
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Изтеглете посочения обем със спринцовка (конфигурация на сак за 10 × 10⁶ клетки).

Преди употреба прочетете листовката.
Преди употреба прочетете сертификата за освобождаване за инфузия.
НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.
НЕ облъчвайте.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Aph ID:
COI ID:
Болничен ID:
Собствено:
Фамилно:
DOB:
S/N:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Конфигурация на сак за 10 × 10⁶ клетки.
10 ml на сак.
Съдържа: ≤ 100 × 10⁶ CAR+ жизнеспособни Т-клетки.

Конфигурация на сак за 100 × 10⁶ клетки.
10-20 ml на сак.
Съдържа: ≤ 100 × 10⁶ CAR+ жизнеспособни Т-клетки.
Дозата може да бъде суспендирана в един или повече инфузионни сака.

Конфигурация на сак за 100 × 10⁶ клетки.
30-70 ml на сак.
Съдържа: 100 × 10⁶ CAR+ жизнеспособни Т-клетки.

Конфигурация на сак за 300 × 10⁶ клетки.
30-70 ml на сак.

Съдържа: $\leq 300 \times 10^6$ CAR+ жизнеспособни Т-клетки.

Дозата може да бъде суспендирана в един или повече инфузионни сака.

6. ДРУГО

СПРЕТЕ Проверете ID на пациента.

Само за автоложна употреба.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА СЕРТИФИКАТЪТ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ ЗА ИНФУЗИЯ (RfC), ПРИЛОЖЕН КЪМ ВСЯКА ПРАТКА ЗА ЕДИН ПАЦИЕНТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aucatzyl 410×10^6 клетки инфузионна дисперсия
обекабтаген автолевцел (CAR+ жизнеспособни Т-клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Автоложни обогатени човешки Т-клетки, трансдуцирани *ex vivo* с лентивирусен вектор, за да експресират анти-CD19 химерен антигенен рецептор (CAR).

3. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ И ДОЗА ОТ ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Таргетна доза	410×10^6 CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки
---------------	---

Конфигурация на сак: 10×10^6 CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (син сак)		
Сериен номер на DP сак		
Брой сакове за доза 10×10^6 клетки	1	сак
Обем на сака	10	ml
Брой CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки в сака		$\times 10^6$
Обем за приложение със спринцовка, който да достави 10×10^6 CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки		ml

Конфигурация на сак: 100×10^6 CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (оранжев сак)		
Сериен(йни) номер(а) на DP сак(ове)		
Брой сакове, необходими за доза 100×10^6 клетки		Сак(ове)
Обем на сака		ml
Брой CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки във всеки сак		$\times 10^6$
Обем за приложение чрез инфузия	Цял(цели) сак(ове)	

Конфигурация на сак: 300×10^6 CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (червен сак)		
Сериен(йни) номер(а) на DP сак(ове)		
Брой сакове, необходими за доза 300×10^6 клетки		Сак(ове)
Обем на сака		ml
Брой CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки във всеки сак		$\times 10^6$

Обем за приложение чрез инфузия	Цял(цели) сак(ове)	
---------------------------------	-----------------------	--

4. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение.

СПРЕТЕ Проверете ID на пациента.

НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.

НЕ облъчвайте.

Вижте план-графика за дозите за насоки относно подходящата схема на прилагане за конкретния пациент.

5. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Запазете този документ, за да бъде на разположение при подготовка за приложение на Aucatzyl.

Само за автоложна употреба.

За спешно запитване се свържете с регистратурата на Autolus на тел. 00800 0825 0829.

6. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се транспортира и съхранява в парната фаза на течен азот ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).

Да се използва в рамките на 1 час след размразяване.

Размразеният лекарствен продукт да не се съхранява в хладилник и да не се замразява повторно.

7. СРОК НА ГОДНОСТ

Дата на изтичане на срока на годност на продукта:

8. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

9. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

ID на верижна идентичност (CoI): CHG2344

Единен европейски код:

Идентификатор на афереза:

Болничен ID на пациента:

Собствено име на пациента:

Инициали на презимето на пациента:

Фамилно име на пациента:

Дата на раждане:

10. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Германия

11. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1951/001

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Aucatzyl 410 × 10⁶ клетки инфузионна дисперсия

обекабтаген автолевцел (obecabtagene autoleucel) (CAR+ жизнеспособни Т-клетки)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде карта на пациента. Прочетете я внимателно и следвайте указанията, описани в нея.
- Винаги показвайте картата на пациента на лекаря или медицинската сестра, при посещение или ако отидете в болница.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Aucatzyl и за какво се използва.
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Aucatzyl.
3. Как се прилага Aucatzyl.
4. Възможни нежелани реакции.
5. Как се съхранява Aucatzyl.
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация.

1. Какво представлява Aucatzyl и за какво се използва

Aucatzyl е продукт за генна терапия, който съдържа активното вещество обекабтаген автолевцел. Лекарството е произведено специално за Вас от Вашите собствени Т-клетки. Т-клетките са вид бели кръвни клетки, които са важни за имунната Ви система (защитата на организма), за да функционира правилно.

Aucatzyl е лекарство за рак, използвано при възрастни на възраст 26 и повече години за лечение на В-клетъчна остра лимфобластна левкемия (Б-ОЛЛ), вид рак на кръвта, който засяга бели кръвни клетки в костния Ви мозък, наречени В-лимфобласти. Използва се, когато ракът Ви се е завърнал (рецидивирал) или не се е подобрил при предишно лечение (рефрактерен).

Активното вещество в Aucatzyl, обекабтаген автолевцел, съдържа собствени Т-клетки на пациента, които са генетично модифицирани в лаборатория, така че да произвеждат протеин, наречен химерен антигенен рецептор (chimeric antigen receptor, CAR). CAR може да се прикрепя към друг протеин на повърхността на раковите клетки, наречен CD19. Когато на пациента се направи инфузия (по капков път) с Aucatzyl, модифицираните Т-клетки се прикрепят към раковите клетки и ги убиват, като по този начин помагат на организма да изчисти от рака.

Ако имате някакви въпроси за това как действа Aucatzyl или защо Ви е предписано това лекарство, задайте ги на Вашия лекар.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Aucatzyl

Не трябва да Ви бъде приложен Aucatzyl:

- ако сте алергични към някоя от съставките на това лекарство (изброени в точка 6). Ако смятате, че е възможно да сте алергични, посъветвайте се с Вашия лекар.
- ако не можете да получите лечение, наречено химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, което се използва за намаляване на броя на белите кръвни клетки в кръвта Ви (вижте също точка 3, Как се прилага Aucatzyl).

Предупреждения и предпазни мерки

Aucatzyl е произведен от Вашите собствени бели кръвни клетки и трябва да се прилага само на Вас (автоложна употреба).

Пациентите, лекувани с Aucatzyl, може да развият нови ракови заболявания. Има съобщения за пациенти, развиващи рак на Т-клетките след лечение с подобни лекарства. Говорете с Вашия лекар, ако забележите ново подуване на жлезите (лимфните възли) или кожни изменения, като нови обриви или бучки.

Изследвания и прегледи

Преди да Ви бъде приложен Aucatzyl

Вашият лекар ще Ви прегледа, за да реши как трябва да Ви бъде прилаган Aucatzyl или дали се нуждаете от допълнителни лекарства (вижте също точка 3, Как се прилага Aucatzyl). Въз основа на резултатите от изследванията Вашият лекар може да отложи или промени планираните Ви лечения с Aucatzyl.

Вашият лекар ще направи следните изследвания и прегледи:

- Проверка дали имате проблеми с белите дробове, сърцето, черния дроб или бъбреците.
- Проверка за признаци на инфекция; всяка инфекция ще бъде лекувана, преди да Ви бъде приложен Aucatzyl.
- Проверка за признаци и симптоми на болест на присадката срещу гостоприемника (graft versus host disease, GvHD), ако сте претърпели трансплантация на стволови клетки (процедура, при която костният мозък на пациента се заменя, за да се образува нов костен мозък) през последните 3 месеца. GvHD се развива, когато трансплантирани клетки атакуват организма Ви, причинявайки симптоми като обрив, гадене, повръщане, диария и кръв в изпражненията.
- Проверка дали имате или сте имали заболявания, засягащи централната нервна система. Това включва заболявания като епилепсия, инсулт, тежки мозъчни увреждания или психични заболявания през последните 3 месеца.
- Проверка дали ракът Ви се влошава. Симптомите на влошаване на рака може да включват повишена температура, чувство на слабост, кръвене на венците и образуване на синини.
- Проверка дали ракът се е разпространил в мозъка.
- Проверка на кръвта за пикочна киселина и за това колко ракови клетки има в кръвта Ви. Това ще покаже дали е вероятно да развиете заболяване, наречено синдром на туморен лизис. Може да Ви бъдат дадени лекарства за предотвратяване на неговата поява.
- Проверка за инфекция с хепатит В, хепатит С или ХИВ. Може да се наложи да получите лечение за някоя от тези инфекции, преди да Ви бъде приложен Aucatzyl.
- Проверка дали сте имали ваксинация през предходните 6 седмици или планирате такава в следващите няколко месеца.

Ако някое от гореизброените се отнася до Вас или не сте сигурни в нещо, трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Aucatzyl.

След като Ви бъде приложен Aucatzyl

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар или медицинска сестра, или веднага потърсете спешна помощ, ако получите някое от следните:

- Висока температура и втрисане, ниско кръвно налягане и ниско ниво на кислород в кръвта, които могат да причинят симптоми като учестен или неравномерен сърдечен ритъм и задух. Това може да са признаци на сериозен проблем, наречен синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS). Вижте точка 4 за други симптоми на CRS.
- Загуба на съзнание или понижено ниво на съзнание, неволно треперене (тремор), гърчове, затруднен говор, неясна реч и затруднено разбиране на речта. Това може да са признаци на сериозни проблеми с Вашата нервна система, наречени синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS).
- Усещане за топлина, повишена температура, втрисане или треперене, възпалено гърло или афти в устата. Това може да са признаци на инфекция, която може да бъде причинена от ниски нива на бели кръвни клетки, наречени неутрофили.
- Чувство на силна умора, слабост и задух. Това може да са признаци на ниски нива на червените кръвни клетки (анемия).
- Кървене или лесно образуване на синини. Това може да са признаци на ниски нива на тромбоцитите в кръвта, компоненти, които помагат на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения).

Ако някое от горепосочените се отнася до Вас (или не сте сигурни в нещо), говорете с Вашия лекар или медицинска сестра.

За да се сведат до минимум горепосочените рискове, ще бъдете проследявани за нежелани реакции ежедневно в продължение на 14 дни след първата инфузия. Вашият лекар ще реши колко често ще бъдете проследявани след първите 14 дни и ще продължи да Ви проследява за период от най-малко 4 седмици след това. Може да се наложи Вашият лекар да прилага допълнителни лекарства за контрол на нежеланите реакции, напр. глюкокортикостероиди, тоцилизумаб и/или антибиотици.

Вашият лекар редовно ще проверява кръвната Ви картина, тъй като броят на кръвните клетки може да намалее или ако вече е нисък, броят на кръвните клетки може да остане нисък.

Останете наблизо (в рамките на 2 часа пътуване с превозно средство) до медицинския център, където е бил приложен Aucatzyl, в продължение на най-малко 4 седмици. Вижте точка 3.

Ще бъдете помолени да се включите в проучване за дългосрочно проследяване или регистър, за да се разберат по-добре дългосрочните ефекти на Aucatzyl.

Не дарявайте кръв, органи, тъкани или клетки за трансплантация.

Деца и юноши

Aucatzyl не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Aucatzyl

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

По-специално трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви бъде приложен Aucatzyl:

- ако приемате никакви лекарства, които отслабват имунната Ви система, като кортикостероиди, тъй като тези лекарства може да повлияят на ефекта на Aucatzyl;
- ако по-рано сте получавали лечение, което е насочено към протеина CD19.

Ваксинации

Не трябва да Ви се поставят определени ваксини, наречени живи ваксини:

- през 6-те седмици, преди да Ви бъде приложен кратък курс на химиотерапия (наречена химиотерапия за лимфоцитно изчерпване), за да подготвите организма си за Aucatzyl;
- по време на лечението с Aucatzyl;
- след лечението, докато имунната система се възстановява.

Говорете с Вашия лекар, ако трябва да Ви бъдат направени никакви ваксинации.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди употребата на това лекарство. Причината е, че ефектите на Aucatzyl при бременни жени или кърмачки не са известни и той може да навреди на Вашето неродено още бебе или на кърменото Ви дете.

Ще Ви бъде направен тест за бременност преди започване на лечението. Aucatzyl трябва да се приложи само ако резултатът показва, че не сте бременна. Трябва да използвате контрацепция по време на лечението с Aucatzyl. Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна след лечение с Aucatzyl, незабавно говорете с Вашия лекар.

Шофиране и работа с инструменти и машини

Не шофирайте, не работете с инструменти или машини и не участвайте в дейности, които изискват бдителност, в продължение на най-малко 8 седмици след инфузията. Aucatzyl може да причини проблеми като променено или понижено ниво на съзнание, обърканост и припадъци (гърчове). Вижте точка 4, Възможни нежелани реакции.

Aucatzyl съдържа натрий, калий и диметилсулфоксид (dimethyl sulfoxide, DMSO)

Това лекарство съдържа 1 131 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) в общата доза. Това количество е еквивалентно на 57 % от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

Това лекарство съдържа 39 mg калий на доза. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалена функция на бъбреците или при пациенти на диета с контролиран прием на калий.

Aucatzyl съдържа също DMSO, който може да причини тежки алергични реакции.

3. Как се прилага Aucatzyl

Даване на Ваши кръвни клетки за производство на Aucatzyl

Aucatzyl се произвежда от Ваши собствени бели кръвни клетки.

- Вашият лекар ще вземе известно количество кръв с помощта на тръбичка (катетър), поставена във вената Ви.

- Някои от Вашите бели кръвни клетки ще бъдат отделени от кръвта Ви и останалата част от кръвта Ви ще бъде върната в тялото Ви. Това се нарича „левкафереза“ и може да отнеме между 3 и 6 часа.
- Вашите бели кръвни клетки се използват, за да се създаде Aucatzyl специално за Вас. Това може да отнеме около 21 дни.

Други лекарства, които ще Ви бъдат приложение преди Aucatzyl

- От ден 6 до ден 3 преди да получите Aucatzyl ще Ви прилагат друг вид лечение, наречено химиотерапия за лимфоцитно изчерпване. Това ще даде възможност модифицираните Т-клетки в Aucatzyl да се размножат в тялото Ви, след като Ви бъде приложен Aucatzyl. Има вероятност лечението с Aucatzyl да се отложи в зависимост от това как реагирате на химиотерапията.
- Преди започване на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване се изисква оценка на костния мозък, за да се определи количеството Aucatzyl, което трябва да се приложи при първата и втората инфузия.
- Приблизително 30 минути преди да Ви бъде приложен Aucatzyl, ще Ви бъде даден парацетамол и дифенхидрамин (антиалергично средство). Това е с цел предотвратяване на реакции, свързани с инфузията и повишена температура.

Как се прилага Aucatzyl

Aucatzyl ще Ви бъде приложен от лекар в сертифициран медицински център с опит в лечението с това лекарство.

- Вашият лекар ще провери дали Aucatzyl е приготвен от собствената Ви кръв, като провери дали информацията, идентифицираща пациента, върху инфузионния сак с Aucatzyl съответства на Вашите данни.
- Aucatzyl се прилага чрез инфузия (по капков път) във вена.
- Aucatzyl ще Ви бъде приложен с 2 инфузии на отстояние приблизително 9 дни, за да се постигне общата таргетна доза. Първата инфузия ще продължи не повече от 10 минути. Ако забележите някакви нежелани реакции, моля, незабавно уведомете Вашия лекар. Втората инфузия обикновено продължава по-малко от един час.
- Количеството Aucatzyl, приложено при първата и втората инфузия, ще зависи от тежестта на Вашата левкемия. Дозата обекабтаген автолевцел, приложена при първата и втората инфузия, се коригира въз основа на тежестта на Вашата левкемия. Въпреки това общата таргетна доза остава непроменена, независимо в колко напреднал стадий е левкемията Ви.

Попитайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако имате съмнения за това как Ви се прилага Aucatzyl.

След като Ви бъде приложена първата доза Aucatzyl

- Останете близо до центъра за лечение (в рамките на 2 часа пътуване с превозно средство) за най-малко 4 седмици.
- Ще бъдете проследявани ежедневно в продължение на 14 дни след първата инфузия, така че Вашият лекар да може да проверява дали лечението действа и ако е необходимо, да Ви помогне при всякакви нежелани реакции, като CRS, ICANS или инфекции (вижте точка 2, Предупреждения и предпазни мерки).
- Вашият лекар ще прецени дали втората Ви доза Aucatzyl ще продължи по план. Ако имате някакви сериозни симптоми, може да се наложи втората доза да бъде отложена или лечението да бъде спряно. След втората доза трябва да бъдете проследявани ежедневно в продължение на 14 дни след инфузията за възможни нежелани реакции, както при първата инфузия.

Ако пропуснете посещение

Ако пропуснете насрочено посещение, обадете се на Вашия лекар или в болницата възможно най-скоро, за да пренасрочите посещението.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Aucatzyl може да предизвика нежелани реакции, които могат да бъдат сериозни или животозастрашаващи. **Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар**, ако получите някоя от следните нежелани реакции след Вашата инфузия на Aucatzyl:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- Висока температура и втрисане, ниско кръвно налягане, ниско ниво на кислород в кръвта, които може да причинят симптоми като учестен или неравномерен сърдечен ритъм и задух. Това може да са признаци на сериозен проблем, наречен синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS). Други симптоми на синдрома на освобождаване на цитокини са гадене, повръщане, диария, умора, мускулна болка, болка в ставите, подуване, главоболие, сърдечна, белодробна и бъбречна недостатъчност и чернодробно увреждане.
- Загуба на съзнание или понижено ниво на съзнание, неволно треперене (тремор), гърчове, затруднен говор, неясна реч и затруднено разбиране на речта. Това може да са признаци на сериозни проблеми с Вашата нервна система, наречени синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS).
- Усещане за топлина, повишена температура, втрисане или треперене, афти в устата или възпалено гърло. Това може да са признаци на инфекция.
- Усещане на силна умора, слабост и задух. Това може да са признаци на ниски нива на червени кръвни клетки (анемия).
- Необичайно ниски нива на неутрофили, вид бели кръвни клетки (неутропения), което може да повиши риска от инфекция.
- Кървене или лесно образуване на синини. Това може да са признаци на ниски нива на тромбоцити, компоненти, които помагат на кръвта да се съсирва (тромбоцитопения).

Ако получите някоя от нежеланите реакции по-горе, след като Ви е приложен Aucatzyl, **потърсете спешна медицинска помощ**.

Други възможни нежелани реакции

Другите нежелани реакции са изброени по-долу. Ако тези нежелани реакции станат тежки или сериозни, или ако Ви безпокоят, незабавно уведомете Вашия лекар.

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- нисък брой бели кръвни клетки (левкопения)
- ниски нива на лимфоцити, вид бели кръвни клетки (лимфопения)
- неутропения с повишена температура (фебрилна неутропения)
- повдигане (гадене)
- запек
- диария

- болка в корема
- повръщане
- главоболие
- разстройство на мозъчната функция (енцефалопатия)
- замаяност
- повишена температура (пирексия)
- ускорен сърдечен ритъм (тахикардия)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- кървене (кръвоизлив)
- болка
- умора (изтощение)
- подуване (едем)
- кашлица
- намален апетит
- болка в ставите (мускулно-скелетна болка)
- обрив
- гъбична инфекция
- загуба на тегло
- проблеми с кръвосъсирването (коагулопатия)
- високи нива на серумен феритин, протеин, който съхранява желязо в тялото (хиперферитинемия)
- повишаване на чернодробните ензими, наблюдавано при кръвни изследвания

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- втрисане
- натрупване на бели кръвни клетки, което уврежда органите, включително костния мозък, черния дроб и далака, и разрушава други кръвни клетки (хемофагоцитна лимфохистиоцитоза)
- ниски нива на имуноглобулини (антитела) в кръвта, което води до висок риск от инфекция (хипогамаглобулинемия)
- възпаление на лигавицата на устата (стоматит)
- неравномерен сърдечен ритъм (аритмия)
- сърдечна недостатъчност
- реакция, свързана с инфузията, включително симптоми като повишена температура, втрисане, обрив или затруднено дишане
- неконтролирано потрепване или треперене в една или повече части на тялото (тремор)
- обърканост (делириум)

Развитие на нови видове рак, започващ в Т-клетките (вторично злокачествено заболяване с Т-клетъчен произход), се съобщава при пациенти, използващи други CAR T лекарства.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако получите някоя от изброените по-горе нежелани реакции. Ако тези нежелани реакции станат тежки или сериозни, или ако Ви безпокоят, незабавно трябва да кажете на Вашия лекар.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Aucatzyl

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на инфузионния сак след „Годен до:“.

Да се съхранява и транспортира замразен в парната фаза на течен азот $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Продуктът да не се размразява, докато не е готов за употреба. Срок на годност след размразяване: 1 час.

Да не се замразява повторно.

Не използвайте това лекарство, ако инфузионният сак е повреден или има изтичане.

Трябва да се спазват местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход за неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Aucatzyl

Активно вещество: обакабтаген автолевцел. Лекарството е опаковано в 3 или повече инфузионни сака, съдържащи обща таргетна доза 410×10^6 анти-CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки, за да има възможност за схема на прилагане с разделени дози.

Други съставки: динатриев едетат, диметилсулфоксид (ДМСО), разтвор на човешки албумин и физиологичен разтвор с фосфатен буфер състоящ се от калиев дихидрогенфосфат, натриев хлорид, динатриев фосфат, калиев хлорид и вода за инжекции. Вижте точка 2, Aucatzyl съдържа натрий, калий и диметилсулфоксид (ДМСО).

Това лекарство съдържа генетично модифицирани човешки кръвни клетки.

Как изглежда Aucatzyl и какво съдържа опаковката

Aucatzyl е безцветна до бледожълта, силно опалесцентна инфузионна дисперсия. Доставка се в 3 или повече инфузионни сака, опаковани индивидуално във външна опаковка и поставени в метална касета. Металните касети са опаковани в комплект ModPak, който се транспортира в криоконтейнер.

Притежател на разрешението за употреба

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Германия

Тел.: 00800 0825 0829 (безплатен, този номер е валиден във всички държави от ЕС)

Производител

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Германия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“.

Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти (вижте точка 6.6 на КХП):

Aucatzyl е предназначен за автоложна употреба.

Лечението се състои от разделена доза за инфузия, съдържаща дисперсия на CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки в 3 или повече инфузионни сака.

Таргетната доза Aucatzyl е 410×10^6 CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки, доставени в 3 или повече инфузионни сака.

Схемата на лечение се състои от разделена доза за инфузия, която трябва да се приложи в ден 1 и ден 10 (± 2 дни):

- Схемата на прилагане ще бъде определена въз основа на туморния товар, оценен чрез процента на бластите в костния мозък (КМ) от проба, получена в рамките на 7 дни преди началото на лимфоцитното изчерпване (вижте точка „Оценка на костен мозък“ по-долу).
- Освен това вижте сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC) и план-графика за дозите за действителния брой клетки и обеми, които трябва да се приложат с инфузия, и за да изберете подходящата схема на прилагане.

Потвърдете наличността на Aucatzyl преди започване на химиотерапевтичната схема за лимфоцитно изчерпване (вижте точка 4.4 на КХП). Времето за производство (времето от получаването на левкаферезата до сертифицирането на продукта) е около 20 (диапазон: 17-43) дни.

Пациентите трябва да бъдат клинично преоценени преди приложението на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване и Aucatzyl, за да се гарантира, че пациентът отговаря на критериите за прилагане на терапията.

Получаване и съхранение на Aucatzyl:

- Aucatzyl се доставя директно в лабораторията за клетъчна терапия, свързана с инфузионния център, в криоконтейнера за транспортиране в парната фаза на течен азот ($\leq -150^\circ\text{C}$).
- Самоличността на пациента трябва да съвпада с идентификаторите на пациента върху RfIC за Aucatzyl и етикета на инфузионния сак.
- **Потвърдете самоличността на пациента върху инфузионните сакове с идентификаторите на пациента върху криоконтейнера, вижте Фигура 1. Свържете се с Autolus на 00800 0825 0829, ако има несъответствия между етикетите и идентификаторите на пациента.**
- Като държите инфузионния(те) сак(ове) в металната(ите) касета(и), прехвърлете Aucatzyl в парната фаза на течен азот на място за съхранение с контролиран достъп при $\leq -150^\circ\text{C}$ (докато не е готов за размразяване и приложение).
- **Времето извън средата на парната фаза на течен азот трябва да се сведе до абсолютен минимум, за да се избегне преждевременно размразяване на продукта (препоръчва се да не надвишава 90 секунди).**

Приложение

Следвайте стриктно указанията за приложение, за да се сведат до минимум грешките при дозиране.

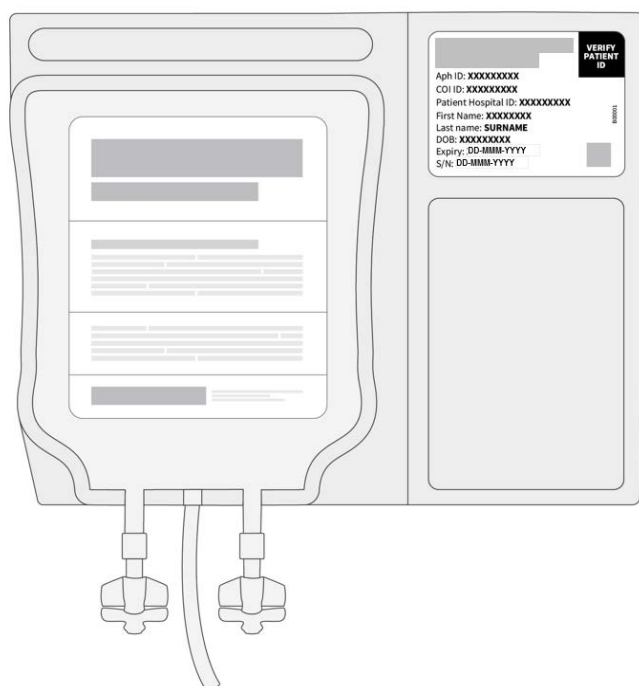
Aucatzyl е само за автоложна употреба. Самоличността на пациента трябва да съответства на идентификаторите на пациента в инфузионния сак с Aucatzyl. Не вливайте Aucatzyl, ако информацията на специфичния за пациента етикет не съвпада с предвидения пациент.

Подготовка на пациента за инфузия на Auczyl

Оценка на костен мозък

Оценка на КМ трябва да се направи с биопсична проба и/или проба от аспират, получени в рамките на 7 дни преди началото на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване. Оценката на КМ ще се използва за определяне на схемата на прилагане на Auczyl: схема при висок туморен товар, ако процентът на бластите е $> 20\%$ или схема при нисък туморен товар, ако процентът на бластите е $\leq 20\%$, вижте Фигура 2.

Фигура 1: Специфични за пациента идентификатори



Специфични за пациента идентификатори:

ID на афереза
ID на верижна идентичност
Болничен ID
Име на пациента
Дата на раждане на пациента

Ако резултатите от оценката на КМ са неопределени:

- Повторете биопсията или вземането на проба от аспирата (но само веднъж).
ЗАБЕЛЕЖКА: повторна биопсия или проба от аспират трябва да се вземе само преди химиотерапията за лимфоцитно изчерпване.
- Ако резултатите са все така неопределени, продължете със схема за висок туморен товар (т.е. прилагане на доза 10×10^6 в ден 1) според схемата на прилагане с разделена доза Auczyl, коригирана спрямо туморния товар.

Фигура 2: Схема на прилагане с разделена доза Auczyl, коригирана спрямо туморния товар

Схема на прилагане при висок туморен товар
(Бласти в костния мозък $> 20\%$ или неопределени)



Схема на прилагане при нисък туморен товар

(Бласти в костния мозък $\leq 20\%$)

Ден 1	Ден 10 (± 2 дни)
Доза 100×10^6 клетки, приложена чрез инфузия на съдържанието на сак ⁺	доза 10×10^6 клетки, приложена със спринцовка* и доза 300×10^6 клетки, приложена чрез инфузия на съдържанието на сак ⁺

* Вижте RfIC за точния обем, който трябва да се приложи чрез спринцовка. Конфигурацията на сака за 10×10^6 CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки обикновено съдържа допълнително количество и затова е важно да се изтегли само посочения обем.

+ Дозите 100×10^6 и 300×10^6 клетки ще бъдат суспендирани в един или повече инфузионни сака.

Бриджинг терапия

По преценка на предписващия лекар може да се обмисли прилагането на бриджинг терапия преди инфузията, за да се намали туморния товар или да се стабилизира заболяването.

Предварително лечение (химиотерапия за лимфоцитно изчерпване)

- Наличието на Aucatzyl трябва да се потвърди преди започване на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване. Времето за производство (времето от получаването на левкаферезата до сертифицирането на продукта) е около 20 дни (диапазон: 17-43 дни).
- Прилагайте химиотерапевтичната схема за лимфоцитно изчерпване преди инфузия на Aucatzyl: флударабин $30 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ интравенозно и циклофосфамид $500 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ интравенозно. Флударабин и циклофосфамид трябва да се приложат заедно в продължение на 2 дни, а монотерапия с флударабин на третия и четвъртия ден (обща доза: флударабин 120 mg/m^2 ; циклофосфамид $1\,000 \text{ mg/m}^2$). За промени в дозата на циклофосфамид и флударабин вижте съответните кратки характеристики на продукта за циклофосфамид и флударабин.
- Може да се обмисли повторно лечение с химиотерапия за лимфоцитно изчерпване при пациенти, които не са могли да получат дозата Aucatzyl в ден 1 по график, ако има отлагане на дозата Aucatzyl с повече от 10 дни. Химиотерапията за лимфоцитно изчерпване не трябва да се повтаря след приложението на първата доза Aucatzyl. Влейте Aucatzyl 3 дни (± 1 ден) след завършване на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване (ден 1), което позволява изчистване в рамките на минимум 48 часа.

Лечението с Aucatzyl трябва да се отложи при някои рискови групи пациенти. Може да се обмисли повторно лечение с химиотерапия за лимфоцитно изчерпване при пациенти, които не са могли да получат дозата Aucatzyl в ден 1 по график, ако има отлагане на дозата Aucatzyl с повече от 10 дни. Може да се наложи отлагане на втората разделена доза поради лечение на токсичности.

Премедикация

- За да се сведе до минимум рискът от реакция, свързана с инфузията, направете премедикация с парацетамол ($1\,000 \text{ mg}$ перорално) и дифенхидрамин $12,5 \text{ mg}$ до 25 mg интравенозно или перорално (или еквивалентни лекарствени продукти) преди инфузията на Aucatzyl. Не се препоръчва профилактичната употреба на системни кортикостероиди.

Приготвяне на Aucatzyl

Преди приложение трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съвпада с уникалните данни за пациента върху инфузионния сак с Aucatzyl и в RfIC, предоставени в Портала за определяне на график на Autolus, като RfIC ще бъде предоставен и в криоконтейнера. Общият

брой на инфузионните сакове с Aucatzyl, които трябва да се приложат, трябва също да бъде потвърден със специфичната за пациента информация в RfIC.

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Aucatzyl трябва да се транспортира в лечебното заведение в затворени, устойчиви на счупване и протичане опаковки.

Този лекарствен продукт съдържа генетично модифицирани човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, които работят с Aucatzyl, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици, защитно облекло и предпазни очила), за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Подготовка преди приложение

- Съхранявайте инфузионния(те) сак(ове) в металната(ите) касета(и) и прехвърлете Aucatzyl в парната фаза на течен азот на място с контролиран достъп за съхранение при $\leq -150^{\circ}\text{C}$ (докато не е готов за размразяване и приложение).
- **Времето извън средата на парната фаза на течен азот трябва да се сведе до абсолютен минимум, за да се избегне преждевременно размразяване на продукта (препоръчва се да не надвишава 90 секунди).**

Планиране преди приготвянето на Aucatzyl

Специфичният за партидата RfIC и план-графикът за дозите на пациента ще бъдат предоставени в криоконтейнера и през Портала за определяне на график. Потвърдете дали идентификаторите на пациента в RfIC и върху инфузионните сакове съвпадат, Фигура 1.

1. Уверете се, че са на разположение резултатите от оценката на КМ (вижте точка 4.2 на КХП, Оценка на костен мозък).

ЗАБЕЛЕЖКА: Резултатите от оценката на бластите в КМ на пациента ще бъдат използвани за избор на подходящата схема на прилагане: схема на прилагане при висок туморен товар, ако процентът на бластите е $> 20\%$ или неопределен, или схема на прилагане при нисък туморен товар, ако процентът на бластите е $\leq 20\%$, вижте Фигура 2.

2. План-графикът за дозите Aucatzyl, предоставен с RfIC, помага за определянето на подходящата схема на прилагане, която да се приложи в ден 1 (3 дни (± 1 ден) след завършване на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване) и ден 10 (± 2 дни). Запишете следната информация в план-графика за дозите:
 - a. Процент на бластите от оценката на КМ на пациента.
 - b. Серийния(ите) номер(а) на сака(овете) с Aucatzyl; необходимия брой сакове от съответния вид за всяка доза; и посочения обем за приложение със спринцовка (за дозата 10×10^6 клетки), преписани от RfIC.
3. Попълването на план-графика за дозите Aucatzyl ще ориентира лекуващия лекар за броя на саковете и съответната необходима доза, както и за приготвянето на Aucatzyl за дозата за ден 1 и ден 10 (± 2 дни). RfIC предоставя повече информация и е поставен в капака на криоконтейнера.

Прехвърляне и размразяване

- Като използвате попълнения план-график за дозите за насоки, прехвърлете САМО касетата(ите)/инфузионния(те) сак(ове), необходими за съответния ден на прилагане, от мястото на съхранение в парната фаза на течен азот в подходящ съд за прехвърляне (т.е.

- криоконтейнер с течен азот в парната фаза, поддържащ температура $\leq -150^{\circ}\text{C}$) за транспортиране до мястото на размразяване на сака.
- Прехвърлете необходимите касети една по една, като потвърдите серийните номера на саковете с Aucatzyl и идентификаторите на пациента върху етикета на всеки инфузионен сак, вижте Фигура 1.
 - **Времето извън средата на парната фаза на течен азот трябва да се сведе до абсолютен минимум, за да се избегне преждевременно размразяване на продукта (препоръчва се да не надвишава 90 секунди).**
 - Ако в даден ден на прилагане са необходими повече от един инфузионен сак, размразявайте инфузионните сакове един по един. НЕ изваждайте следващите сакове от мястото на съхранение в парната фаза на течен азот ($\leq -150^{\circ}\text{C}$), докато инфузията на предишния сак не завърши.
 - Оставете инфузионния сак с Aucatzyl в неговата външна опаковка, размразете при 37°C на водна баня или с помощта на метод за сухо размразяване, докато в сака няма останали видими замразени бучки. Всеки сак трябва да се разтрива внимателно, докато клетките не се размразят. Размразяването на всеки инфузионен сак отнема между 2 и 8 минути. Извадете от водната баня или устройството за размразяване веднага след като размразяването приключи. Внимателно извадете инфузионния сак от външната опаковка, като внимавате да не повредите сака и портовете.
 - Внимателно размесете съдържанието на сака, за да диспергирате бучките клетъчен материал, и незабавно го приложете на пациента.
 - Размразеният продукт да не се замразява повторно и да не се съхранява в хладилник.

Указания за инфузия

Aucatzyl е само за автоложна употреба и интравенозно приложение. За премедикация и наличност на тоцилизумаб или подходяща алтернативна анти-IL-6 терапия (напр. силтуксимаб) вижте точка 4.2 на КХП.

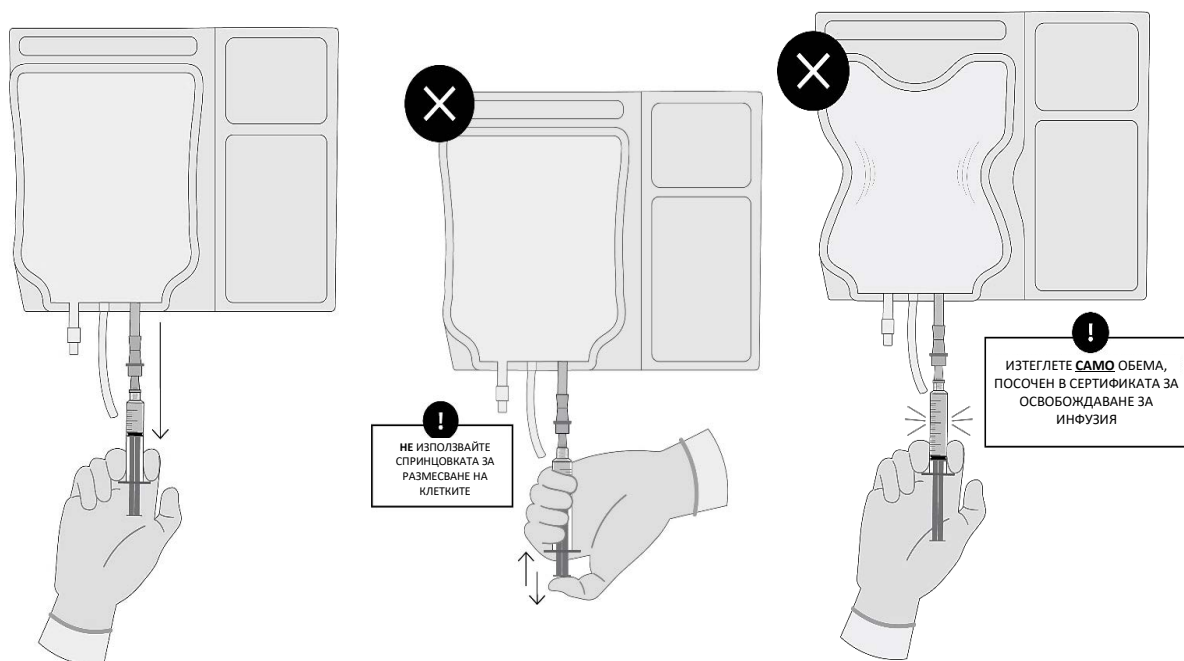
Самоличността на пациента трябва да съвпада с идентификаторите на пациента върху сертификата за освобождаване за инфузия (Release for Infusion Certificate, RfIC) за Aucatzyl и инфузионния сак.

Приложение на доза 10×10^6 CD19 CAR-положителни жизнеспособни T-клетки (инфузия със спринцовка)

Дозата 10×10^6 клетки трябва да се прилага със спринцовка, тъй като това е единственият начин за доставяне на обема, посочен в RfIC. Изтеглянето на дозата 10×10^6 клетки в спринцовката трябва да се извършва, както следва:

- Пригответе и приложете Aucatzyl, като използвате асептична техника.
- Внимателно размесете съдържанието на сака, за да диспергирате бучките клетъчен материал.
- **Обемът, който трябва да се приложи за дозата 10×10^6 клетки, е посочен в RfIC.**
- Използвайте най-малката необходима спринцовка с накрайник тип „Luer-lock“ (1, 3, 5 или 10 ml), заедно с шип тип „Luer-lock“ за сака, за да **изтеглите обема, посочен в RfIC.**
 - НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.
 - НЕ използвайте спринцовката за размесване на клетките, вижте Фигура 3.

Фигура 3: Указания за инфузия със спринцовка при доза 10×10^6 клетки



- Заредете системата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор преди инфузията.
- След като Aucatzyl е изтеглен в спринцовката, проверете обема и го приложете като интравенозна инфузия (като инжектирате бавно със скорост приблизително 0,5 ml/минута) през централен венозен път (или път с голям лумен за периферен венозен достъп, подходящ за кръвни продукти).
- Завършете инфузията при стайна температура в рамките на 60 минути след размразяването и промийте системата с 60 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.
- Изхвърлете неизползваната част от Aucatzyl (съгласно местните указания за биологична безопасност).

Прилагане на доза 100×10^6 и/или 300×10^6 CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки

- Вижте RfC и план-графика за дозите за следните данни:
 - Обема и общия брой CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки, съдържащи се във всеки инфузионен сак.
 - Дозата, която трябва да се приложи в съответния ден за прилагане на дозата, и необходимия брой сакове за доставяне на посочената доза CD19 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки.
 - Ако са необходим повече от един сак, размразявайте следващия сак след пълното прилагане на предишния сак.
- Заредете системата с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор преди инфузията.
- Приложете Aucatzyl чрез интравенозна инфузия по капков път или с помощта на перисталтична помпа през централен венозен път (или път с голям лумен за периферен венозен достъп, подходящ за кръвни продукти).
 - **НЕ** използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.
 - Трябва да се прилагат асептични техники при извършване на венепункция, при поставяне на шипове на портовете и в течение на процеса на приложение на клетките.
 - Внимателно размесвайте съдържанието на сака по време на инфузията на Aucatzyl, за да диспергирате бучките от клетки.

- Влейте цялото съдържание на инфузионния сак с Aucatzyl при стайна температура в рамките на 60 минути след размразяването, по капков път или с помощта на перисталтична помпа. След вливане цялото съдържание на инфузионния сак, изплакнете сака с 30 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор, а след това промийте системата с 60 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор.
- Повторете стъпки 1-3 за допълнителните инфузионни сакове, необходими в дадения ден за прилагане на дозата. **Не** започвайте размразяване на следващия сак, докато инфузията на предишния сак не завърши.

Наблюдение

Пациентите трябва да се наблюдават ежедневно в продължение на 14 дни след първата инфузия за признаци и симптоми на възможен CRS, ICANS и други токсични ефекти.

- Честотата на наблюдение след първите 14 дни трябва да бъде определена по преценка на лекаря и наблюдението трябва да продължи най-малко 4 седмици след инфузията.
- Дайте указания на пациентите да останат в непосредствена близост до сертифициран медицински център (в рамките на 2 часа път с превозно средство) за най-малко 4 седмици след първата инфузия.

Мерки, които трябва да се предприемат в случай на случайна експозиция

При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Aucatzyl, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да бъдат взети при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Aucatzyl (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материали от човешки произход.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД
УСЛОВИЕ, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заключения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба под условие**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.