

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aucatzyl 410×10^6 celler infusionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Aucatzyl (obecabtagene autoleucel) er et genetisk modificeret autologt cellebaseret produkt, der indeholdende T-celler, der er transduceret *ex vivo* ved hjælp af en lentiviral vektor, som udtrykker en anti-CD19 kimær antigen-receptor (CAR) bestående af et murint anti-CD19 variabelt enkeltkædet fragment forbundet med et 4-1BB kostimulerende domæne og et CD3-zeta signaleringsdomæne.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hver patientspecifik infusionspose med Aucatzyl indeholder obecabtagene autoleucel i en batchafhængig koncentration af levedygtige CAR-T celler. Aucatzyl indeholder autologe T-celler, der er genetisk modificeret for at angive en anti-CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler. Lægemidlet er samlet i 3 eller flere infusionsposer, som samlet indeholder en infusionsvæske, dispersion af celler til infusion af en samlet anbefalet dosis på 410×10^6 CAR-positive, levedygtige T-celler suspenderet i en kryopræservede opløsning. Dosisintervallet er 308 til 513×10^6 CAR-positive, levedygtige T-celler.

Det samlede volumen af behandlingen er opdelt i 3 eller flere poser med variabel volumen indeholdende $(10 + 100 + 300) \times 10^6$ CAR-positive, levedygtige T-celler i henhold til doseringen (se pkt. 4.2).

De kvantitative oplysninger om lægemidlet, herunder antallet af infusionsposer (se pkt. 6), der skal administreres, er angivet i certifikatet for frigivelse til infusion (RfIC-) placeret på indersiden af låget på til kryobeholderen, der bruges til transport af lægemidlet.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 7,5 % dimethylsulfoxid (DMSO), op til 1.131 mg natrium og 39 mg kalium pr. samlet dosis (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, dispersion.

Farveløs til svagt gul, meget opaliserende dispersion.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Aucatzyl er indiceret til behandling af voksne patienter i alderen 26 år og derover med recidiveret eller refraktær (r/r) B-celle-prækursor akut lymfoblastær leukæmi (B-ALL).

4.2 Dosering og administration

Aucatzyl skal administreres på et kvalificeret behandlingscenter af en læge med erfaring inden for behandlingen af hæmatologiske maligniteter og uddannet i administration og behandling af patienter, der behandles med lægemidlet.

I tilfælde af cytokinfrigivelsessyndrom (*cytokine release syndrome* (CRS)) skal mindst én dosis tocilizumab og nødudstyr være til rådighed inden infusion. Behandlingscentret skal have adgang til yderligere doser af tocilizumab inden for 24 timer (se pkt. 4.4). I særlige tilfælde, hvor tocilizumab ikke er til rådighed (f.eks. på grund af en mangel, der er anført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs liste over lægemiddelmangel), skal passende alternativ anti-interleukin (IL)-6 behandling (f.eks. siltuximab) til behandling af CRS i stedet for tocilizumab være tilgængelig før infusion.

Dosering

Aucatzyl er kun beregnet til autolog og intravenøs brug (se pkt. 4.4).

Måldosen er 410×10^6 CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler (interval: $308\text{--}513 \times 10^6$ CAR-positive, levedygtige T-celler), der leveres i 3 eller flere infusionsposer.

Behandlingsregimet består af en opdelt dosis, der skal administreres på dag 1 og dag 10 (± 2 dage). Dosisregimet bestemmes ud fra tumorbyrden, der vurderes ud fra procent blaster i knoglemarven i en prøve, der er taget inden for 7 dage før start af lymfocytdepletering (Figur 1).

RfIC og doseringskalenderen (bilag IIIA), der er placeret på indersiden af kryobeholderens låg, skal følges for at bestemme de faktiske celleantal og volumener, som skal infunderes, og til at vejlede det relevante dosisregime.

Knoglemarvsvurdering

En knoglemarvsvurdering skal være tilgængelig fra en vævsprøve udtaget ved biopsi og/eller aspiration, der er taget inden for 7 dage før påbegyndelsen af den lymfocytdepleterende kemoterapi. Knoglemarvsvurderingen vil blive brugt til at bestemme dosisregimet for Aucatzyl: Behandlingsregime ved høj tumorbyrde, hvis blastprocenten er $>20\%$ eller ved lav tumorbyrde, hvis blastprocenten er $\leq 20\%$ (se Figur 1).

Hvis resultaterne af knoglemarvsvurderingen er ufyldstgørende, skal knoglemarvsbiopsien eller -aspirationen gentages (men kun én gang). En gentagen knoglemarvsbiopsi eller -aspiration bør kun foretages før lymfocytdepleterende kemoterapi.

Hvis resultaterne forbliver ufyldstgørende, skal behandlingsregimet ved høj tumorbyrde administreres (dvs. administration af dosen på 10×10^6 på dag 1 ifølge Figur 1).

Figur 1: Opdelt dosisregime for Aucatzyl tilpasset efter tumorbyrde

Dosisregime ved høj tumorbyrde

(knoglemarvsblast > 20% eller ufyldestgørende)

Dag 1		Dag 10 (±2 dage)
10×10^6 dosis administreret via <i>sprøjte</i> *	➡	100×10^6 dosis administreret via <i>drop</i> ⁺ og 300×10^6 dosis administreret via <i>drop</i> ⁺

Dosisregime ved lav tumorbyrde

(knoglemarvsblast ≤20 %)

Dag 1		Dag 10 (±2 dage)
100×10^6 dosis administreret via <i>drop</i> ⁺	➡	10×10^6 dosis administreret via <i>sprøjte</i> * og 300×10^6 dosis administreret via <i>drop</i> ⁺

*Det nøjagtige volumen, der skal administreres via sprøjte, er angivet på RfIC. Konfigurationen af infusionsposen indeholdende 10×10^6 CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler er overfyldt, og det er derfor vigtigt kun at trække den angivne volumen op.

⁺Doserne på 100×10^6 og 300×10^6 vil være suspenderet i en eller flere infusionsposer uden overfyldning.

Overgangsbehandling

Overgangsbehandling kan overvejes i henhold til den ordinerende læges valg før infusion for at reducere tumorbyrden eller stabilisere sygdommen (se pkt. 5.1).

Forbehandling (lymfocytedepleterende kemoterapi)

Det lymfocytedepleterende kemoterapiregime skal administreres før infusion af Aucatzyl: fludarabin (FLU) 30 mg/m²/dag intravenøst og cyclophosphamid (CY) 500 mg/m²/dag intravenøst på dag -6 og -5, efterfulgt af fludarabin på dag -4 og -3 (samlet dosis: FLU 120 mg/m²; CY 1.000 mg/m²). For dosisændringer af cyclophosphamid og fludarabin, se de tilsvarende produktresuméer for cyclophosphamid og fludarabin.

Genbehandling med lymfocytedepleterende kemoterapi hos patienter, som ikke kunne få Aucatzyl-dosen på dag 1, som planlagt, kunne overvejes, hvis Aucatzyl-dosen forsinkes i mere end 10 dage. Lymfocytedepleterende kemoterapi bør ikke gentages efter administration af den første dosis Aucatzyl.

Aucatzyl infunderes 3 dage (± 1 dag) efter afslutning af lymfocytedepleterende kemoterapi (dag 1), hvilket giver mulighed for mindst 48 timers udvaskning.

Behandling med Aucatzyl bør udsættes i visse særligt udsatte patientgrupper (se pkt. 4.4). En udsættelse af anden del af den opdelte dosis kan være nødvendig for at håndtere toksiciteter.

Præmedicinering

For at minimere risikoen for en infusionsreaktion anbefales det, at patienter præmedicineres med paracetamol (1.000 mg oralt) og diphenhydramin 12,5 til 25 mg intravenøst eller oralt (eller tilsvarende lægemidler) ca. 30 minutter før infusion med Aucatzyl.

Profylaktisk brug af systemiske kortikosteroider anbefales ikke.

Årsager til at udsætte behandling

Udsæt behandling med Aucatzyl, hvis der er uopklarede alvorlige bivirkninger fra tidligere kemoterapi, hvis patienten oplever alvorlig tilstødende infektion eller har aktiv graft versus host-sygdom. Hvis patienten kræver supplerende ilt, bør Aucatzyl kun infunderes, hvis det anses for passende, baseret på den behandlende læges benefit/risk-vurdering.

Årsager til at udsætte den anden opdelte dosis

Dosisforsinkelser eller behandlingsafbrydelse kan være påkrævet efter den første opdelte dosis for at håndtere bivirkninger som beskrevet i Tabel 1.

Tabel 1: Dosisforsinkelse eller -seponering - vejledning, der har til formål at reducere risikoen for bivirkninger

Bivirkning	Sværhedsgrad ^a	Handler
		Anden opdelte dosis Dag 10 (±2 dage)
Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS) efter den første opdelte dosis	Grad 2	Overvej at udsætte Aucatzyl-infusion frem til dag 21 for at give CRS'et mulighed for at bedres til 1. grad eller mindre. Hvis CRS'et vedvarer efter dag 21, må den anden dosis ikke administreres.
	Grad ≥3	Afbryd behandlingen.
Immuneffektor-celleassocieret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) efter den første opdelte dosis (se pkt. 4.4)	Grad 1	Overvej at udsætte Aucatzyl-infusion frem til dag 21 for at gøre det muligt for ICANS at gå helt væk. Hvis ICANS fortsætter efter dag 21, må den anden dosis ikke administreres.
	Sværhedsgrad ≥2	Afbryd behandlingen.
Lunge- eller hjertetoksicitet efter den første opdelte dosis ^{b, c}	Grad ≥3	Afbryd behandlingen.
Svær tilstødende infektion på tidspunktet for infusion med Aucatzyl (kan påvirke første og anden dosis) (se pkt. 4.4) ^b	Grad ≥3	Overvej at udsætte Aucatzyl-infusion frem til dag 21, indtil den svære tilstødende infektion betragtes som kontrolleret. Hvis den svære tilstødende infektion fortsætter efter dag 21, må den anden dosis ikke administreres.
Krav om supplerende ilt (kan påvirke første og anden dosis) ^{b, c}	Grad ≥3	Overvej kun at udsætte Aucatzyl-behandling frem til dag 21, hvis CRS'et er opklaret til 1. grad eller mindre, og ICANS er helt opklaret. Hvis bivirkningen vedvarer efter dag 21, må den anden dosis ikke administreres.
Andre klinisk relevante bivirkninger efter den første opdelte dosis ^b	Grad ≥3	Overvej kun at udsætte Aucatzyl-infusion frem til dag 21, hvis CRS'et er opklaret til 1. grad eller mindre, og ICANS er helt opklaret. Hvis bivirkningen vedvarer efter dag 21, må den anden dosis ikke administreres.

-
- ^a Baseret på de fælles terminologikriterier for uønskede hændelser (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)) v5.0. 1. grad er mild, 2. grad er moderat, 3. grad er svær, og 4. grad er livstruende. Tilpasset fra National Comprehensive Cancer Network v2.2024 Behandlingsvejledning "Håndtering af CAR-T-cellerelaterede toksiciteter" og ASTCT/ASBMT-konsensus.
- ^b Ingen dosisudsættelse af anden dosis for hændelser af 1. grad eller 2. grad.
- ^c Hvis O₂-mætning er mindre end 92 % på grund af medicinske tilstande.

Overvågning

Patienter skal monitoreres dagligt i 14 dage efter den første infusion for tegn og symptomer på potentielt CRS, immuneffektor-celleassocieret neurotoksicitetssyndrom (ICANS) og andre toksiciteter (se pkt. 4.4).

Hyppigheden af monitorering efter de første 14 dage skal udføres efter lægens skøn og skal fortsættes i mindst 4 uger efter infusionen.

Patienter skal instrueres i at forblive tæt på det kvalificerede behandlingscenter (inden for 2 timers rejse) i mindst 4 uger efter den første infusion.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter over 65 år.

Pædiatrisk population

Aucatzyls sikkerhed og virkning af hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Aucatzyl er kun til autolog og intravenøs brug.

Administrationsinstruktionerne skal følges nøje for at minimere doseringsfejl.

- Der må ikke anvendes et leukocytdepleterende filter. Produktet må ikke bestråles.
- Doseringskalenderen til Aucatzyl (udfyldt med patientens procent blaster i knoglemarven og data fra RfIC) leveres sammen med RfIC og hjælper med at bestemme det relevante dosisregime, der skal administreres på dag 1 og dag 10 (± 2 dage). RfIC og doseringskalenderen er placeret på indersiden af kryobeholderens låg.
- Tidspunktet for optøning, overførsel og infusion af Aucatzyl skal koordineres.
- Det skal bekræftes, at patientens identitet stemmer overens med patientidentifikatorerne på infusionsposen og RfIC. Infunder ikke, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket ikke stemmer overens.
- Det samlede antal infusionsposer, der skal administreres, skal også bekræftes med de patientspecifikke oplysninger på RfIC, se pkt. 6.6.
- Det volumen, der skal administreres for 10×10^6 dosen, er angivet på RfIC. Brug den mindste Luer-lock-sprøjte, der er nødvendig, afhængigt af doseringsvolumen, der er angivet på RfIC.
- Hvis der er behov for mere end én pose, må efterfølgende poser først optøs, efter at hele den forrige pose er blevet administreret.
- Hele indholdet af infusionsposen med Aucatzyl (100×10^6 og 300×10^6) skal infunderes ved stuetemperatur inden for 60 minutter efter optøning (infusionshastighed inden for 0,1 til 27 ml/minut) ved hjælp af en tyngdekrafts- eller peristaltisk pumpe.

Dosisadministration for 10×10^6 CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler (sprøjtebaseret infusion)

10×10^6 celledosen skal administreres via sprøjte, da dette er den eneste måde at indgive den mængde, der er angivet på RfIC, på. Optrækning af **10×10^6 celledosen** i sprøjten skal udføres som følger:

- Forbered og administrér Aucatzyl ved brug af aseptisk teknik iført handsker, beskyttelsestøj og øjenbeskyttelse for at undgå potentiel overførsel af smitsomme sygdomme.
- Bland forsigtigt posens indhold for at sprede klumper af cellemateriale.
- **Det volumen, der skal administreres for 10×10^6 -dosen, er angivet på RfIC.**
- Brug den mindste Luer-lock-sprøjte, der er nødvendig (1, 3, 5 eller 10 ml), med en Luer-lock-posespids (eller tilsvarende) til at trække den volumen op, der er angivet på RfIC.
 - o **Anvend IKKE** et leukocytdepleterende filter.
 - o **Brug IKKE** sprøjten til at blande cellerne.
- Gennemskyl slangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvæske, opløsning før infusion.
- Når Aucatzyl er blevet trukket op i sprøjten, skal volumen verificeres og administreres som en intravenøs infusion (med en langsom hastighed på ca. 0,5 ml/minut) gennem et centralt venekateter (eller stort perifert venekateter, der er egnet til blodprodukter).
- Fuldfør infusionen ved stuetemperatur inden for 60 minutter efter optøning, og skyl slangen med 60 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvæske, opløsning.
- Bortskaf enhver eventuel ubrugt del af Aucatzyl i henhold til lokale retningslinjer.

Dosisadministration for 100×10^6 og/eller 300×10^6 CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler

- Se RfIC for følgende oplysninger:
 - o Volumen og det samlede antal CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler indeholdt i hver infusionspose.
 - o Afhængigt af konfigurationen af patientens infusionsposer og sygdomsbyrde kan dosen suspenderes i en eller flere infusionsposer, som skal administreres på dag 1 eller dag 10. Se RfIC og doseringskalenderen for den dosis, der skal administreres på den givne doseringsdag, og det antal poser, der skal bruges for at administrere den specificerede dosis CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler. Hvis der skal bruges mere end én pose, skal den efterfølgende pose først optøs, efter hele den forrige pose er blevet administreret.
- Gennemskyl slangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvæske, opløsning før infusion.
- Administrer Aucatzyl via en tyngdekrafts- eller peristaltisk pumpestyret intravenøs infusion gennem et centralt venekateter (eller en stor perifer venekanyale, der er egnet til blodprodukter).
 - o **Anvend IKKE** et leukocytdepleterende filter.
 - o Der skal anvendes aseptisk teknik ved udførelse af venepunktur (hvis relevant), tilspidsning af portene og under celleadministrationsprocessen.
- Bland forsigtigt posens indhold under infusion af Aucatzyl for at sprede celleklumper.
- Infunder hele indholdet af Aucatzyl-infusionsposen ved stuetemperatur inden for 60 minutter efter optøning ved hjælp af en tyngdekrafts- eller peristaltisk pumpe.
 - o Når hele indholdet af infusionsposen er infunderet, skylles posen med 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, og derefter skylles slangen med 60 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
 - o Gentag trin 1-3 for eventuelle yderligere infusionsposer, der kræves på den givne doseringsdag. **Begynd IKKE** optøning af den næste pose, før infusionen af den forrige pose er fuldført.

For instruktioner vedrørende planlægning, klargøring, administration, foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering, og bortskaffelse af Aucatzyl, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt.

6.1.

Kontraindikationer for den lymfocytdepleterende kemoterapi skal overvejes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

Kravene for sporbarhed vedrørende cellebaserede lægemidler til avanceret terapi skal gælde. For at sikre sporbarheden skal produktets navn, batchnummeret og navnet på den behandlede patient opbevares i en periode på 30 år efter produktets udløbsdato.

Autolog brug

Aucatzyl er udelukkende beregnet til autolog brug og må under ingen omstændigheder administreres til andre patienter. Aucatzyl må ikke administreres, hvis oplysningerne på produktetiketterne og RfIC ikke stemmer overens med patientens identitet.

Generelt

Tilgængeligheden af Aucatzyl skal bekræftes, før du starter det lymfocytdepleterende kemoterapiregime.

Patienter skal vurderes klinisk igen inden administration af lymfocytdepleterende kemoterapi og Aucatzyl for at sikre, at der ikke er nogen grunde til at udsætte behandlingen.

Advarsler og forholdsregler ved lymfocytdepleterende kemoterapi skal tages i betragtning.

Årsager til forsinkelse eller afbrydelse af behandling

Aucatzyl bør ikke gives til patienter med klinisk signifikante aktive systemiske infektioner, hvor der er væsentlige sikkerhedsbekymringer efter lymfocytdepleterende kemoterapi, eller patienter, som kræver supplerende ilt til behandling af deres medicinske tilstand (se pkt. 4.2).

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)

CRS blev rapporteret efter behandling med Aucatzyl (se pkt. 4.8). CRS er mere sandsynlig hos patienter med en høj tumorbyrde. CRS kan forekomme op til 23 dage efter infusion. Alvorlige bivirkninger er blevet rapporteret efter infusion med Aucatzyl. Generelt kan CRS efter behandling med CAR-T være livstruende.

Patienter skal rådes til at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis der på noget tidspunkt opstår tegn eller symptomer på CRS.

Ved det første tegn på CRS skal patienten evalueres rettidigt for hospitalsindlæggelse og behandling i henhold til vejledningen i Tabel 2 og for administration af understøttende behandling. Brug af myeloide vækstfaktorer såsom granulocytkolonistimulerende faktor (G-CSF) eller granulocyt makrofag kolonistimulerende faktor (GM-CSF) bør undgås under CRS, i betragtning af potentialet for at forværre CRS-symptomer.

Patienterne skal overvåges dagligt i 14 dage efter den første infusion for tegn og symptomer på potentiel CRS. De mest almindelige tegn på CRS omfattede feber, hypotension og hypoxi. Hyppigheden af monitorering efter de første 14 dage skal udføres efter lægens skøn og skal fortsættes i mindst 4 uger efter infusionen. (se pkt. 4.2).

CRS skal håndteres på baggrund af patientens kliniske symptomer og i henhold til CRS-klassificering og behandlingsvejledningen i Tabel 2. Ved det første tegn på CRS skal der iværksættes behandling med tocilizumab, eller tocilizumab og kortikosteroider.

Sørg for, at øjeblikkelig adgang til tocilizumab er tilgængelig døgnet rundt for hver patient inden infusion af Aucatzyl. I særlige tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt, skal passende alternativ anti-IL-6 behandling (f.eks. siltuximab) til behandling af CRS være tilgængelig før infusion.

Evalueret for hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)/makrofag aktiveringssyndrom (MAS) skal overvejes hos patienter med svær eller ikke-responsiv CRS.

Opklaring af enhver igangværende CRS >2. grad til 1. grad eller derunder skal sikres før start af den anden opdelt infusion/dosis.

Tabel 2: Vejledning til klassificering og behandling af CRS

CRS grad^a	Anti-IL-6-behandling^b	Kortikosteroider^c
1. grad Feber ($\geq 38^\circ\text{C}$).	For forlænget CRS (>3 dage) hos patienter eller patienter med signifikante symptomer, komorbiditeter og/eller som er ældre administreres 1 dosis tocilizumab 8 mg/kg intravenøst over 1 time (må ikke overstige 800 mg).	Ikke relevant
2. grad Feber med hypotension, der ikke kræver vasopressorer, og/eller Hypoxi, der kræver et næsekateter eller gennemblæsning.	Tocilizumab 8 mg/kg intravenøst over 1 time (må ikke overstige 800 mg/dosis). Gentag tocilizumab, hvis der ikke er nogen forbedring; højst 3 doser i døgnet-med et maksimum på i alt 4 doser. Hvis der ikke er nogen respons på behandling med tocilizumab $\pm$ kortikosteroider, kan siltuximab tilføjes.	For vedvarende refraktær hypotension efter 1-2 doser anti-IL-6 behandling: Overvej dexamethason 10 mg intravenøst hver 12.-24. time.
3. grad Feber med hypotension, der kræver en vasopressor med eller uden vasopressin, og/eller Hypoxi, der kræver ilt via et næsekateter med højt flow, ansigtsmaske, ikke-genåndingsmaske eller Venturi-maske.	Tocilizumab pr. 2. grad ^c , hvis den maksimale dosis ikke nås inden for 24 timer.	Dexamethason 10 mg intravenøst hver 6.-12. time. Hvis den er refraktær skal den behandles som 4. grad.
4. grad Feber med hypotension, der kræver flere vasopressorer (undtagen vasopressin), og/eller Hypoxi, der kræver positivt tryk (f.eks. CPAP, BiPAP, intubation og mekanisk ventilation).	Tocilizumab pr. 2. grad ^c , hvis den maksimale dosis ikke nås inden for 24 timer.	Dexamethason 10 mg intravenøst hver 6. time. Hvis refraktær, overvej 3 doser methylprednisolon 1.000 mg intravenøst. Hvis refraktær, overvej dosering hver 12. time.

BiPAP = bilevel positive airway pressure (tovejs positivt luftvejstryk); CPAP = continuous positive airway pressure (kontinuerligt positivt luftvejstryk); CRS = cytokine release syndrome (cytokinfrigivelsessyndrom); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (fælles terminologikriterier for uønskede hændelser); IL = interleukin; N/A = ikke relevant; NCI = National Cancer Institute.

^a Baseret på ASTCT/ASBMT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy/American Society for Blood and Marrow Transplantation Consensus Grading og NCI

CTCAE Version 5.0.

^b Se Ordinationsoplysninger for hvert middel.

^c Vurder behovet for efterfølgende dosering efter hver dosis.

Immuneffektor-celleassocieret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

Alvorlige, livstruende eller dødelige neurologiske bivirkninger, også kaldet ICANS, er blevet observeret hos patienter behandlet med AUCATZYL (se pkt. 4.8).

Patienter skal overvåges for tegn og symptomer på ICANS, og de skal rådes til at søge øjeblikkelig lægehjælp, hvis tegn eller symptomer på neurotoksicitet forekommer når som helst. Forbigående neurologiske symptomer kan være heterogene og omfatter encefalopati, afasi, letargi, hovedpine, rysten, ataksi, søvnforstyrrelse, angst, ophidselse og tegn på psykose. Alvorlige reaktioner inkluderer krampeanfald og nedsat bevidsthedsniveau.

Udeluk andre årsager til neurologiske tegn eller symptomer. Udvis forsigtighed ved ordination af lægemidler, der kan forårsage svækkelse af centralnervesystemet (CNS), bortset fra anti-convulsiv behandling, som skal behandles i henhold til ICANS i Tabel 3. Udfør et elektroencefalogram (EEG) for krampeanfaldsaktivitet ved neurotoksicitet ≥ 2 . grad.

Hvis der er mistanke om samtidig CRS under ICANS-hændelsen, skal følgende behandlinger administreres:

- Kortikosteroider i henhold til den mere aggressive intervention baseret på CRS- og ICANS-graderne i Tabel 2 og Tabel 3.
- Tocilizumab i henhold til CRS-graden i Tabel 2
- Behandling mod krampeanfald i henhold til ICANS i Tabel 3.

Hvis der er mistanke om ICANS, skal der udføres en neurologisk vurdering og bedømmelse mindst to gange om dagen, som skal inkludere kognitiv vurdering og motorisk svaghed. En neurologisk konsultation bør finde sted ved det første tegn på neurotoksicitet, såvel som MR-scanning med og uden kontraststof (eller CT-scanning af hjernen, hvis MR-scanning ikke er mulig) for neurotoksicitet ≥ 2 . grad.

Hvis der er mistanke om ICANS, skal det behandles i henhold til anbefalingerne i Tabel 3. Intravenøs hydrering anbefales hos patienter som en aspirationsforanstaltning. Sørg for intensiv støttende behandling for alvorlige eller livstruende neurologiske toksiciteter.

Passende terapeutisk behandling skal gives, og opklaring af enhver igangværende ICANS > 1 . grad skal sikres før start af den anden opdelte infusion/dosis (se pkt. 4.2).

Tabel 3: Vejledning til vurdering og behandling af ICANS-bivirkninger (alle grader)

ICANS-grad ^a	Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
1. grad ICE-score ^b : 7-9 uden nedsat bevidsthedsniveau.	Tocilizumab 8 mg/kg intravenøst over 1 time (må ikke overstige 800 mg). ^c	• Støttende pleje.
2. grad ICE-score ^b : 3-6 og/eller mild døsighed, vågner op ved tale.	Tocilizumab pr. 1. grad ^c , Yderligere behandling, se kolonnen "Ingen samtidig CRS". Overvej at overføre	• Støttende pleje. • 1 dosis dexamethason 10 mg intravenøst og revurder. Kan gentages hver 6.-12. time, hvis der ikke er nogen forbedring. • Overvej behandling mod krampeanfald (f.eks.

	patienten til intensivafdelingen, hvis neurotoksicitet er forbundet med CRS ≥ 2 . grad.	levetiracetam) for anfaldsprofylakse.
3. grad ICE-score ^b : 0-2 og/eller Nedsat bevidsthedsniveau, vågner kun op ved berøring og/eller Ethvert klinisk krampeanfald fokalt eller generaliseret, der hurtigt opklares eller ikke-konvulsive krampeanfald på EEG, der opklares ved intervention. og/eller Fokalt eller lokalt ødem på hjernescanning.	Tocilizumab pr. 1. grad. ^c Yderligere behandling, se kolonnen "Ingen samtidig CRS".	• Behandling på intensivafdeling anbefales. • Dexamethason 10 mg intravenøst hver 6. time eller methylprednisolon, 1 mg/kg intravenøst hver 12. time. • Overvej gentagelse af hjernescanning (CT- eller MR-scanning) hver 2.-3. dag, hvis patienten har vedvarende neurotoksicitet ≥ 3. grad. • Overvej behandling mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) for anfaldsprofylakse.
4. grad ICE-score ^b : 0 (patienten kan ikke vækkes, og ICE kan ikke udføres) og/eller Sløvsind eller koma og/eller Livstruende langvarigt krampeanfald (≥ 5 minutter) eller gentagne kliniske eller elektriske krampeanfald uden at vende tilbage til baseline derimellem og/eller Diffust hjerneødem på hjernescanning, decerebreringsrigiditet eller dekortikeringsrigiditet eller papilloødem, kranienerveparese af VI eller Cushings triade.	Tocilizumab pr. 1. grad. ^c Yderligere behandling, se kolonnen "Ingen samtidig CRS".	• Pleje på intensivafdelingen, overvej mekanisk ventilation for beskyttelse af luftvejene. • Højddosis steroider. • Overvej gentagelse af hjernescanning (CT- eller MR-scanning) hver 2.-3. dag, hvis patienten har vedvarende neurotoksicitet ≥ 3. grad. • Behandl krampestatus epilepticus i henhold til institutionens retningslinjer.

ASTCT = American Society for Transplantation og Cellular Therapy; ASBMT = American Society for Blood and Marrow Transplantation; CAT = chimeric antigen receptor (kimær antigenreceptor); CRS = cytokine release syndrome (cytokinfrigivelsessyndrom); CT=computerized tomography (computertomografi); ICE = immune effector cell-associated encephalopathy (immuneffektor-celleassocieret encefalopati); EEG = electroencephalogram (elektroencefalogram); ICANS = immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (immuneffektor-celleassocieret neurotoksicitetssyndrom); ICP = intracranial pressure (intrakranielt tryk); ICU = intensive care unit (intensivafdeling); IL = interleukin; IV = intravenous (intravenøs); MR = magnetic resonance imaging (magnetisk resonans-scanning); NCCN = National Comprehensive Cancer Network.

^a Tilpasset fra ASTCT/ASBMT ICANS Consensus og NCCN-retningslinjer v1.2025 om behandling af CAR-T-cellerelaterede toksiciteter. ICANS-grad bestemmes af den mest alvorlige hændelse (ICE-score, bevidsthedsniveau, krampeanfald, motoriske fund, hævet

- ICP/hjerneødem), som ikke kan tilskrives nogen anden årsag.
- b Nedsat bevidsthedsniveau bør ikke kunne tilskrives nogen anden årsag (f.eks. ingen bedøvende lægemidler).
 - c Gentag tocilizumab hver 8. time efter behov, hvis patienten ikke reagerer på i.v. væsker eller øget supplerende ilt. Begræns til højst 3 doser i en 24-timers periode; maksimalt i alt 4 doser. I tilfælde af manglende tilgængelighed af tocilizumab skal der administreres passende alternativ anti-IL-6 behandling (f.eks. siltuximab).

Langvarige cytopenier

I FELIX-forsøget forekom langvarige cytopenier af 3. grad eller højere efter infusion af Aucatzyl meget almindeligt og inkluderede trombocytopeni og neutropeni (se pkt. 4.8). Patienter kan udvise cytopenier i flere uger efter lymfocytdepleterende kemoterapi og Aucatzyl-infusion. Størstedelen af patienter, som fik cytopenier af 3. grad efter måned 1 efter behandling med Aucatzyl, opklarede til 2. grad eller derunder efter måned 3.

Patientens blodtællinger skal overvåges efter infusion af Aucatzyl. Langvarige cytopenier skal behandles i henhold til institutionelle retningslinjer.

Alvorlige infektioner

Aucatzyl bør ikke gives til patienter med klinisk signifikante aktive systemiske infektioner. Patienter skal overvåges for tegn og symptomer på infektion før, under og efter infusion med Aucatzyl og behandles på passende vis. Der skal gives passende profylaktisk og terapeutisk behandling for infektioner (se pkt. 4.2), og der skal sikres fuldstændig opklaring af alvorlig tilstødende infektion, før den anden dosis påbegyndes.

Alvorlige infektioner, herunder livstruende eller dødelige infektioner, forekom hos patienter, efter de havde fået Aucatzyl. Febril neutropeni af 3. grad eller højere blev observeret hos patienter efter infusion med Aucatzyl (se pkt. 4.8) og kan forekomme samtidig med CRS. I tilfælde af febril neutropeni skal infektionen evalueres og behandles med bredspektrede antibiotika, væsker og anden understøttende behandling som medicinsk indiceret.

Hos immunsupprimerede patienter er der blevet rapporteret livstruende og dødelige opportunistiske infektioner, herunder disseminerede svampeinfektioner og reaktivering af virus (f.eks. HHV-6). Muligheden for disse infektioner bør overvejes hos patienter med neurologiske hændelser, og der skal udføres passende diagnostiske evalueringer.

Reaktivering af virus

Reaktivering af virus, f.eks. HBV-reaktivering, kan forekomme hos patienter behandlet med lægemidler rettet mod B-celler og kan resultere i fulminant hepatitis, leversvigt og død.

Hypogammaglobulinæmi

Hypogammaglobulinæmi forårsages af B-celle aplasi og er blevet set som en konsekvens af depletering af normale B-celler ved CD19 CAR-T behandling. Hypogammaglobulinæmi blev rapporteret hos patienter behandlet med Aucatzyl (se pkt. 4.8).

Hypogammaglobulinæmi prædisponerer patienter for at blive mere modtagelige over for infektioner. Immunglobulinniveauer skal overvåges efter behandling med Aucatzyl og håndteres i henhold til institutionens retningslinjer, herunder infektionsforholdsregler, antibiotika eller antiviral profylakse og immunoglobulinsubstitution.

Hæmofagocytisk lymfohistiocytose og makrofag aktiveringssyndrom

HLH/MAS-syndrom blev rapporteret efter behandling med Aucatzyl (se pkt. 4.8). Behandlingen skal administreres i henhold til institutionelle standarder.

Tidligere stamcelletransplantation (GvHD)

Det anbefales ikke, at patienter får Aucatzyl inden for 3 måneder efter at have gennemgået en allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) på grund af risikoen for, at Aucatzyl forværrer GvHD.

Leukaferese til fremstilling af Aucatzyl skal udføres mindst 3 måneder efter allogen HSCT.

Sekundære maligniteter, herunder af T-celleoprindelse

Patienter behandlet med Aucatzyl kan udvikle sekundære maligniteter. T-celle-maligniteter er blevet rapporteret efter behandling af hæmatologiske maligniteter med en BCMA- eller CD19 CAR-T celleterapi. T-celle-maligniteter, inklusive CAR-positive maligniteter, er blevet rapporteret inden for uger og op til flere år efter administration af en CD19- eller BCMA-rettet CAR-T celleterapi. Der er forekommet dødsfald.

Patienter skal overvåges for livslange tegn på sekundære maligniteter. I tilfælde af, at der forekommer en sekundær malignitet, skal virksomheden kontaktes for at få instruktioner om indsamling af patientprøver til testning.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS, som kan være alvorligt, er blevet observeret i FELIX-forsøget. For at minimere risikoen for TLS bør patienter med høj tumorbyrde modtage TLS-profylakse i henhold til standardretningslinjerne før infusion med Aucatzyl. Tegn og symptomer på TLS efter Aucatzyl-infusioner skal overvåges, og hændelser skal håndteres i henhold til standardretningslinjerne.

Overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaksi, kan forekomme på grund af DMSO i Aucatzyl.

Overførsel af et smitstof

Selvom Aucatzyl testes for sterilitet og mykoplasma, er der risiko for overførsel af smitstoffer. Sundhedspersoner, der administrerer Aucatzyl, skal derfor overvåge patienterne for tegn og symptomer på infektioner efter behandling og i givet fald yde passende behandling.

Interferens med virologisk testning

På grund af begrænsede og korte serier af identisk genetisk information mellem den lentivirale vektor, der anvendes til at skabe Aucatzyl, og hiv, kan nogle hiv-nukleinsyretest give et falsk positivt resultat.

Serologisk testning

Screening for HBV, HCV, HIV og andre smitstoffer skal udføres i overensstemmelse med kliniske retningslinjer før indsamling af celler til fremstilling (se pkt. 4.2). Leukaferesemateriale fra patienter med aktiv HIV, aktiv HBV eller aktiv HCV infektion vil ikke blive accepteret til fremstilling.

Donation af blod, organer, væv og celler

Patienter behandlet med Aucatzyl må ikke donere blod, organer, væv og celler til transplantation. Denne oplysning anføres i patientkortet, som skal udleveres til patienten efter behandling.

Aktivt CNS-lymfom

Der er begrænset erfaring med brug af dette lægemiddel hos patienter med aktivt CNS-lymfom, defineret som hjernemetastaser bekræftet ved billeddiagnostik. Asymptomatiske patienter med maksimal CNS-2 sygdom (defineret som hvide blodlegemer $<5/\mu\text{l}$ i cerebrospinalvæsken med tilstedeværelse af lymfoblaster) uden klinisk tydelige neurologiske ændringer blev behandlet med Aucatzyl, men data er begrænsede hos denne population. Derfor er fordele/risici ved Aucatzyl ikke blevet klarlagt i disse populationer.

Samtidig sygdom

Patienter med tidligere eller aktiv CNS-sygdom eller utilstrækkelig nyre-, lever-, lunge- eller hjertefunktion blev ekskluderet fra forsøgene. Disse patienter er sandsynligvis mere sårbare over for konsekvenserne af de bivirkninger, der er beskrevet nedenfor, og kræver særlig opmærksomhed.

Tidligere behandling med anti-CD19-behandling

Aucatzyl anbefales ikke, hvis patienten har CD19-negativ sygdom eller en ubekræftet CD19-status.

Langtidsopfølgning

Patienterne forventes at blive optaget i et register eller et forsøg med langtidsopfølgning for bedre at forstå den langsigtede sikkerhed og virkning af Aucatzyl.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder 1.131 mg natrium pr. måldosis, svarende til 57 % af Verdenssundhedsorganisationens (WHO) anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Kaliumindhold

Dette lægemiddel indeholder 39 mg kalium pr. måldosis, svarende til 1 % af den WHO anbefalede minimale daglige indtagelse af 3,51 g kalium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Profylaktisk brug af systemiske kortikosteroider kan påvirke Aucatzyls aktivitet. Profylaktisk brug af systemiske kortikosteroider anbefales derfor ikke før infusion (se pkt. 4.2).

Administration af tocilizumab eller kortikosteroider til behandling af CRS og ICANS påvirkede ikke hastigheden eller omfanget af ekspansion og persistens.

Levende vacciner

Sikkerheden ved immunisering med levende virale vacciner under eller efter behandling med Aucatzyl er ikke undersøgt. Som en sikkerhedsforanstaltning anbefales vaccination med levende vacciner ikke i mindst seks uger før starten af lymfocytdepleterende kemoterapi, under behandling med Aucatzyl og indtil immunologisk bedring efter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder, der er fertile/prævention til mænd og kvinder

Graviditetsstatus for kvinder i den fødedygtige alder skal verificeres, før behandling med Aucatzyl påbegyndes. Aucatzyl anbefales ikke til kvinder i den fødedygtige alder, som ikke bruger prævention.

Se ordinationsoplysningerne for lymfocytdepleterende behandling for oplysninger om behovet for effektiv prævention hos patienter, som får den lymfocytdepleterende kemoterapi.

Der er utilstrækkelige eksponeringsdata til at give en anbefaling vedrørende varigheden af prævention efter behandling med Aucatzyl.

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af obecabtagene autoleucel til gravide kvinder. Der er ikke udført dyreforsøg vedrørende reproduktions- og udviklingstoksicitet med Aucatzyl for at vurdere, om det kan forårsage fosterskader, når det gives til en gravid kvinde (se pkt. 5.3).

Det vides ikke, om obecabtagene autoleucel kan overføres til fosteret. Hvis de transducerede celler krydser placenta, kan de, baseret på virkningsmekanismen, forårsage føtal toksicitet, herunder B-celle lymfocytopeni. Derfor anbefales Aucatzyl ikke til gravide kvinder. Gravide kvinder skal informeres om de potentielle risici for fosteret.

Graviditet efter behandling med Aucatzyl skal drøftes med den behandlende læge.

Vurdering af immunglobulinniveauer og B-celler hos nyfødte spædbørn af mødre behandlet med Aucatzyl skal overvejes.

Amning

Det er ukendt, om obecabtagene autoleucelceller udskilles i human mælk eller overføres til det ammede barn. En risiko for det ammede spædbarn kan ikke udelukkes. Kvinder, der ammer, skal af den behandlende læge informeres om den potentielle risiko for det ammede barn.

Fertilitet

Der foreligger ingen kliniske data om virkningen af Aucatzyl på fertilitet. Virkninger på fertilitet hos mænd og kvinder er ikke blevet evalueret i dyreforsøg.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Aucatzyl påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

På grund af risikoen for neurologiske hændelser, herunder ændret mental status eller krampeanfald, skal patienter afstå fra at føre motorkøretøj eller betjene tunge eller potentielt farlige maskiner indtil mindst 8 uger efter infusion eller indtil den behandlende læges afgørelse vedrørende den neurologiske hændelse.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige ikke-laboratorierelaterede bivirkninger af enhver grad omfattede CRS (68,5 %), infektioner-uspecificeret patogen (44,9 %), muskuloskeletale smerter (31,5 %), pyreksi (29,1 %), smerter (27,6 %), kvalme (26,0 %), diarré (25,2 %), hovedpine (23,6 %), træthed (22,0 %) og blødning (21,3 %).

De mest almindelige ikke-laboratorierelaterede bivirkninger af 3. grad eller højere var infektioner - uspecificeret patogen (24,4 %), febril neutropeni (23,6 %), virusinfektioner (13,4 %) og bakterielle infektionssygdomme (11,0 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger af enhver grad inkluderede infektioner - uspecificeret patogen (20,5 %), febril neutropeni (13,4 %), ICANS (9,4 %), CRS (7,9 %), sepsis (7,9 %) og pyreksi (7,1 %).

De mest almindelige laboratorieabnormaliteter af 3. grad eller 4. grad inkluderede neutropeni (98,4 %), fald i leukocytter (97,6 %), fald i lymfocytter (95,3 %), trombocytopeni (77,2 %) og anæmi (65,4 %).

Den lymfocytdepleterende kemoterapi før indgivelse af Aucatzyl bidrager også til laboratorieabnormaliteterne.

Tabelliste over bivirkninger

Tabel 4 opsummerer bivirkningerne hos i alt 127 patienter, som blev eksponeret for Aucatzyl i fase Ib- og fase II FELIX-forsøget. Disse reaktioner præsenteres efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheder defineres som: meget almindelig ($\geq 1/10$) og almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkninger efter aftagende sværhedsgrad.

Tabel 4: Bivirkninger identificeret med Aucatzyl

Systemorganklasse (SOC)	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme		
	Meget almindelig	Infektioner – uspecificeret patogen Bakterieinfektionssygdomme COVID-19 Virusinfektionssygdomme, eksklusive COVID-19 Svampeinfektionssygdomme Sepsis
Blod- og lymfesystem		
	Meget almindelig	Neutropeni ^a Leukopeni ^a Lymfopeni ^a Trombocytopeni ^a Anæmi ^a Febril neutropeni Koagulopati
Immunsystemet		
	Meget almindelig	Cytokinfrigivelsessyndrom
	Almindelig	Hypogammaglobulinæmi Hæmofagocytisk lymfocytose Graft versus host-sygdom
Metabolisme og ernæring		
	Meget almindelig	Nedsat appetit
Psyriske forstyrrelser		
	Almindelig	Delirium ^b
Nervesystemet		
	Meget almindelig	Hovedpine Immuneffektor-celleassocieret neurotoksicitetssyndrom Encefalopati ^c Svimmelhed

Systemorganklasse (SOC)	Hyppighed	Bivirkning
	Almindelig	Rysten
Hjerte		
	Meget almindelig	Takykardi
	Almindelig	Arytmi Hjertesvigt Palpitationer
Vaskulære sygdomme		
	Meget almindelig	Hypotension Blødning
Luftveje, thorax og mediastinum		
	Meget almindelig	Hoste
Mave-tarm-kanalen		
	Meget almindelig	Kvalme Diarré Opkastning Mavesmerter Forstoppelse
	Almindelig	Stomatitis
Hud og subkutane væv		
	Meget almindelig	Udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv		
	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
	Meget almindelig	Pyreksi Smerter Træthed Ødem
	Almindelig	Kulderystelser
Undersøgelser		
	Meget almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase ^a Vægtfald Hyperferritinæmi Forhøjet aspartataminotransferase ^a
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer		
	Almindelig	Infusionsrelateret reaktion

^a Hyppighed baseret på laboratorieparametre af 3. grad eller højere.

^b Delirium omfatter agitation, delirium, desorientering, hallucination, irritabilitet.

^c Encefalopati omfatter afasi, kognitiv lidelse, forvirringstilstand, nedsat bevidsthedsniveau, opmærksomhedsforstyrrelse, dysartri, dysgrafi, encefalopati, letargi, hukommelsessvækkelse, ændringer i mental status, posterior reversibel encefalopatisyndrom, dødsghed.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cytokinfrigevessyndrom

CRS blev rapporteret hos 68,5 % af patienterne, inklusive CRS af 3. grad hos 2,4 % af patienterne. Gennemsnitstiden til start af CRS af enhver grad var 8 dage efter den første infusion (interval: 1-23 dage) med en gennemsnitlig varighed på 5 dage (interval: 1-21 dage).

I FELIX-forsøget havde 80 % af de patienter, som oplevede CRS, ≥ 5 % blaster i deres knoglemarv på tidspunktet for lymfocytdepletering, hvor 39 % af patienterne havde >75 % blaster i deres knoglemarv. De mest almindelige manifestationer af CRS blandt patienter, som oplevede CRS, omfattede feber (68,5 %), hypotension (25,2 %) og hypoxi (11,8 %).

Størstedelen af patienterne oplevede CRS efter den første, men før den anden infusion af Aucatzyl. Af de 87 patienter, som oplevede CRS, forekom CRS hos 64,3 % efter den første, men inden den anden infusion af Aucatzyl med en gennemsnitstid til debut på 6 dage (interval: 3-9 dage). Gennemsnitstiden til debut efter den anden infusion var 2 dage (interval: 1-2 dage). Den primære behandling for CRS var tocilizumab (75,9 %), hvor patienter også fik kortikosteroider (22,9 %) og andre anti-cytokin behandlinger (13,8 %), se pkt. 4.4.

Hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)/makrofag aktiveringssyndrom (MAS)

HLH/MAS, herunder alvorlige og livstruende reaktioner, kan forekomme efter behandling med Aucatzyl. HLH/MAS blev rapporteret hos 1,6 % af patienterne og inkluderede hændelser af 3. grad og 4. grad med en tid til debut på henholdsvis dag 22 og dag 41. En patient oplevede en ledsagende ICANS-hændelse efter infusion af Aucatzyl (se pkt. 4.4).

Immuneffektor-celleassocieret neurotoksicitetssyndrom

ICANS blev rapporteret hos 29 patienter (22,8 %). Grad ≥ 3 ICANS forekom hos 9 patienter (7,1 %) efter behandling med Aucatzyl. En patient (1,1 %) oplevede 4. grad ICANS. De mest almindelige symptomer omfattede forvirring (9,4 %) og rysten (4,7 %).

I FELIX-forsøget havde de fleste patienter, som oplevede ICANS (89,7 %), og alle patienter, som oplevede ICANS ≥ 3 . grad, >5 % blaster i deres knoglemarv på tidspunktet for lymfocytdepleterende behandling. Blandt de patienter, som oplevede ICANS ≥ 3 . grad, havde 5 patienter >75 % blaster i deres knoglemarv.

Gennemsnitstiden til start af ICANS-hændelser var 12 dage (interval: 1-31 dage) med en gennemsnitlig varighed på 8 dage (interval: 1-53 dage). Gennemsnitstiden til start af ICANS-hændelser efter den første infusion og før den anden infusion var 8 dage (interval: 1-10 dage) og 6,5 dage (interval: 2-22 dage) efter den anden infusion. Debut af ICANS efter den anden infusion forekom hos de fleste patienter (62,1 %).

Fireogtyve patienter fik behandling for ICANS. Alle behandlede patienter fik højdosis kortikosteroider, og 12 patienter fik antiepileptika profylaktisk (se pkt. 4.4).

Langvarig cytopeni

Blandt sikkerhedssættet (N=127) var gennemsnitstiden fra dagen for Aucatzyl-infusion til gendannelse af neutrofiler til $\geq 0,5 \times 10^9/l$ og $\geq 1 \times 10^9/l$ (baseret på tællinger ved screening) henholdsvis 0,8 måneder og 1,9 måneder.

Cytopenier ≥ 3 . grad 1 måned efter infusion blev observeret hos 68,5 % af patienterne og inkluderede neutropeni (57,5 %) og trombocytopeni (52,0 %). Cytopenier af grad 3 eller højere efter 3 måneder efter infusion med Aucatzyl blev observeret hos 21,3 % af patienterne og omfattede neutropeni (13,4 %) og trombocytopeni (13,4 %) (se pkt. 4.4).

Infektioner

Infektioner efter infusion af Aucatzyl (alle sværhedsgrader) forekom hos 70,9 % af patienterne. Der forekom andre infektioner end COVID-19 af 3. eller 4. grad hos 44,9 % af patienterne, herunder med uspecificeret patogen (24,4 %), bakterie- (11,0 %), sepsis (10,2 %), virus- (5,5 %) og svampeinfektioner (4,7 %).

Der blev rapporteret dødelige infektioner med uspecificeret patogen hos 0,8 % af patienterne. Fatal sepsis forekom hos 3,9 % af patienterne.

Febril neutropeni af 3. grad eller højere blev observeret hos 23,6 % af patienterne efter infusion med Aucatzyl og kan være samtidig med CRS (se pkt. 4.4).

Hypogammaglobulinæmi

Hypogammaglobulinæmi blev rapporteret hos 9,4 % af patienterne, som blev behandlet med Aucatzyl, inklusive 2 tilfælde (1,6 %) af hypogammaglobulinæmi af 3. grad (se pkt. 4.4).

Immunogenicitet

Aucatzyls humorale immunogenicitet blev målt ved hjælp af en analyse til påvisning af anti-lægemiddelantistoffer mod Aucatzyl. I FELIX-forsøget testede 8,7 % af patienterne positiv for anti-CD19 CAR-antistoffer inden infusion. Behandlingsinducerede anti-CD19 CAR-antistoffer blev detekteret hos 1,6 % af patienterne. Der er ingen evidens for, at tilstedeværelsen af præeksisterende eller post-infusion anti-CD19 CAR-antistoffer påvirker effektiviteten, sikkerheden, den indledende ekspansion og persistens af Aucatzyl.

Aucatzyls cellulære immunogenicitet blev målt ved hjælp af en enzymimmunanalyse til detektion af T-celle-responser som målt ved produktion af interferon gamma (IFN- γ) til den fulde længde anti-CD19 CAR. Kun 3,1 % (3/96) af patienterne testede positiv i den cellulære immunogenicitetsudlæsning (IFN- γ) efter infusion. Der er ingen evidens for, at den cellulære immunogenicitet påvirker kinetikken af den indledende ekspansion og persistens af Aucatzyl, eller sikkerheden eller effektiviteten af Aucatzyl.

Sekundære maligniteter

Der har været tilfælde af følgende bivirkninger indberettet efter behandling med andre CAR-T celleprodukter, som også kan forekomme efter behandling med Aucatzyl: sekundær malignitet af T-celleoprindelse.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I kliniske forsøg observeredes forekomster af overdosering ved administration af den første dosis hos 3,9 % af patienterne. Alle 5 patienter havde en høj tumorbyrde og skulle have modtaget en første dosis på 10×10^6 , men modtog en højere dosis mellem 68 og 103×10^6 CAR-T celler. CRS, ICANS og HLH, inklusive alvorlige hændelser, blev observeret hos patienter, som oplevede overdosering. I tilfælde af formodet overdosering skal eventuelle bivirkninger behandles i overensstemmelse med den vejledning, der gives (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, antineoplastiske celler og genterapi, ATC-kode: L01XL12.

Virkningsmekanisme

Obecabtagene autoleucel er en autolog immunterapi bestående af patientens egne T-celler, der er manipuleret til at udtrykke en CAR, der genkender CD19 på målceller via det murine CAT13.1E10 hybridom (CAT) bindingsdomæne. Engagement af anti-CD19 (CAT) CAR-positive T-celler med CD19-udtrykt på målceller, såsom kræftceller og normale B-celler, fører til aktivering af de anti-CD19 (CAT) CAR-positive T-celler og downstream signalering gennem CD3-zeta domænet. Formering og persistens af de anti-CD19 (CAT) CAR-positive T-celler efter aktivering forstærkes af tilstedeværelsen af det 4-1BB kostimerende domæne. Denne binding til CD19 resulterer i antitumoraktivitet og destruering af CD19-udtrykkende målceller.

Forsøg viser, at obecabtagene autoleucel har en hurtig off-rate på $3,1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ af dets CD19-bindende domæne.

Farmakodynamisk virkning

Serumniveauer af cytokiner såsom IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ og granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktorer blev evalueret før og op til 3 måneder efter infusion af obecabtagene autoleucel. Spidsværdier af cytokiner i plasma observeredes på dag 28 efter infusion af obecabtagene autoleucel og niveauerne vendte tilbage til baseline efter 3 måneder.

På grund af den tilsigtede virkning af obecabtagene autoleucel forventes der en periode med B-celle aplasi.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten og sikkerheden af obecabtagene autoleucel er baseret på resultaterne af FELIX-forsøget (EU CT-nummer 2024-512903-38-00), et ikke-blindet, multicenter, fase Ib/II-forsøg med én behandlingsgruppe til undersøgelse af obecabtagene autoleucel hos voksne patienter med r/r B ALL.

Det primære resultat af kohorte IIA var den samlede komplet remissionsrate defineret som andelen af patienter, der opnåede komplet remission (CR) eller komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk restitution (CRi) som vurderet af en uafhængig responsgennemgangskomité (IRRC), og de sekundære resultater inkluderede varigheden af remission (DOR), komplet remissionsrate (CRR) og andel af patienter, der opnåede MRD-negativt respons (minimal residual sygdom).

Patienter i hovedforsøget var voksne (≥ 18 år) med r/r CD19+ B ALL, tilstedeværelse af ≥ 5 % blaster i knoglemarven ved screening og bekræftet CD19-ekspression efter blinatumomab-behandling. Recidiveret eller refraktær status blev defineret som følger: primær refraktær sygdom, første tilbagefald efter en remission, der varede ≤ 12 måneder, r/r akut lymfoblastær leukæmi (ALL) efter 2 eller flere tidligere linjer systemisk behandling, eller r/r ALLE mindst 3 måneder efter allogent HSCT. Patienter med ALL, der er positiv for Philadelphia kromosomet, var egnede, hvis de var intolerante over for eller ikke havde haft succes med 2 linjer af en tyrosinkinasehæmmer (TKI) eller én linje af anden-generation TKI, eller hvis TKI-behandling var kontraindiceret. Patienter med tidligere CD19-målrettet behandling andet end blinatumomab blev ekskluderet. Behandlingen bestod af lymfocytdepleterende kemoterapi efterfulgt af obecabtagene autoleucel som en opdelt dosisinfusion med en samlet maldosis på 410×10^6 CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler (se pkt. 4.2).

I hovedkohorten IIA gennemgik 113 patienter leukaferese (leukaferesesæt) og 94 (83,2 %) patienter blev behandlet med mindst én infusion af obecabtagene autoleucel (infusionsset): 19 patienter stoppede uden at modtage infusion af årsager relateret til død (12 patienter), bivirkning (neutropen sepsis relateret til den underliggende sygdom [1 patient]) og lægens beslutning (1 patient). Fem ud af 113 patienter, som gennemgik leukaferese (4,4%), fik ikke deres infusion af obecabtagene autoleucel på grund af problemer relateret til fremstilling.

Den gennemsnitlige alder af de 94 patienter, der blev infunderet, var 50 år, hvoriblandt 83 patienter var 26 år eller derover. Kønsfordelingen af mandlige og kvindelige patienter, som blev infunderet med

obecabtagene autoleucel, var ligelig med 47 mænd og 47 kvinder. Halvfjerds patienter var hvide (74,5 %); 29 patienter (30,9 %) var af spansk eller latinamerikansk etnicitet (Tabel 5).

Otteogfirs patienter (93,6 %) fik overgangsbehandling (f.eks. kemoterapi, inotuzumab ozogamicin, TKI'er) mellem leukaferesen og den lymfocytdepleterende kemoterapi for at kontrollere tumorbyrden. Alle patienter fik obecabtagene autoleucel-infusion på dag 1 og blev indlagt indtil dag 10 som minimum.

Tabel 5: Baseline demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika for FELIX-forsøget (kohorte IIA)

	Infusionssæt (N=94)	Leukaferesesæt (N=113)
Gennemsnitsalder, aldersgruppe (år)	50 (20 – 81)	49 (20 – 81)
Alderskategori (år), n (%)		
≥ 18 år og ≤ 25 år	11 (11,7)	13 (11,5)
> 25 år	83 (88,3)	100 (88,5)
Køn, n (M/K)	47 M/47 K	61 M/52 K
Race, n (%)		
Hvid	70 (74,5)	87 (77,0)
Positiv status for Philadelphia kromosom (BCR-ABL positiv), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Gennemsnitligt antal tidligere behandlingslinjer, n (værdiområde)	2 (1-6)	2 (1-6)
≥3 tidligere linjer, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Refraktær over for seneste tidligere behandlingslinje, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
Tidligere HSCT, n (%)	36 (38,3)	43 (38,1)
Tidligere blinatumomab, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)
Tidligere inotuzumab, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
% blaster i knoglemarven ved lymfocytdepletering, gennemsnit (værdiområde)	43,5 (0 – 100)	43,5(0 – 100)
% blaster i knoglemarven ved lymfocytdepletering, n (%)		
>75 %	30 (31,9)	30 (26,5)
>20 % til 75 %	27 (28,7)	27 (23,9)
5 til 20%	14 (14,9)	14 (12,4)
<5 %	23 (24,5)	23 (20,4)
Mangler	0	19 (16,8)
Ekstramedullær sygdom ved lymfocytdepletering, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL = Abelson murine leukaemia (Abelson murin leukæmi); BCR = breakpoint cluster region; BM = bone marrow (knoglemarv); F = female (K, kvinde) HSCT = haematopoietic stem cell transplantation (hæmatopoietisk stamcelletransplantation); M = male (mand)

Den primære effektanalyse blev evalueret hos patienter, som fik mindst én infusion af lobecabtagene autoleucel (infusionssæt) i hovedkohorten IIA i FELIX-forsøget (Tabel 6). Af de 94 patienter i infusionssættet var den modtagne gennemsnitsdosis 410×10^6 CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler (interval: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler). Femogfirs patienter (90,4 %) modtog den samlede måldosis på 410×10^6 CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler. Seks patienter (6,4 %) fik kun den første dosis, primært på grund af bivirkninger (3,2 %), progressiv sygdom (1,1 %), problemer relateret til fremstilling (1,1 %) og død (1,1 %). Den gennemsnitlige fremstillingstid fra modtagelse af leukaferese til produktcertificering var 20 dage (interval: 17-43 dage), og gennemsnitstiden fra leukaferese til infusion af obecabtagene autoleucel var 35,5 dage (interval: 25-92

dage). Den gennemsnitlige opfølgingsperiode (varighed fra første infusion til skæringsdato for data den 7. feb. 2024) var 20,25 måneder (interval: 13-30 måneder).

Det sekundære resultat andel af MRD-negative forsøgspersoner blandt alle forsøgspersoner, som er del af den samlede remissionsrate (ORR = CR eller CRi), blev vurderet ved næstgenerationssekventering, polymerasekædereaktion og flowcytometri.

Tabel 6: Effektanalyse (kohorte IIA)

	Infusionssæt (N=94)	Leukaferesesæt (N=113)
Samlet remissionsrate (ORR: CR + CRi)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)
95 % CI (%)	(66,7, 84,7)	(54,1, 72,6)
Komplet remission (CR) når som helst		
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
95 % CI (%)	(44,7, 65,6)	(39,2, 58,3)
MRD-negativ rate blandt CR eller CRi (NGS/PCR/flowcytometri)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
95 % CI (%)	(79,3, 95,1)	(79,3, 95,1)
Varighed af remission (DOR)		
N ^b	72	72
Gennemsnit i måneder ^c	14,06	14,06
95 % CI (interval i måneder)	(8,18, NE)	(8,18, NE)

BM = bone marrow (knoglemarv); BOR = best overall response post-Aucatzyl infusion (bedste overordnede respons efter Aucatzyl-infusion); CI = confidence interval (konfidensinterval); CR = complete remission (komplet remission); CRi = complete remission with incomplete recovery of counts (komplet remission med ufuldstændig gendannelse af antal); DOR = duration of remission (remissionsvarighed); FACS = fluorescence-activated cell sorting (fluorescensaktiveret celledortering); MRD = minimal residual disease (minimal residual sygdom); IRRC = Independent Response Review Committee (Uafhængig respons gennemgangskomite); NE = not estimable (ikke estimerbar); ORR = overall remission rate (samlet remissionsrate); PCR = polymerase chain reaction (polymerasekædereaktion); SCT = stem cell transplantation (stamcelletransplantation).

^a Patienter i remission ifølge IRRC med MRD-negativ knoglemarv ved central ClonoSEQ NGS/PCR/FACS.

^b Patienter, som opnåede BOR på CR eller CRi.

^c Med censurering for SCT og anden ny kræftbehandling.

Blandt patienterne i alderen 26 år og derover i infusionssættet (N=83) var ORR 78,3 % (95 % CI [konfidensinterval]: 67,9; 86,6) med en CR-rate på 57,8 % (95 % CI: 46,5; 68,6). Den gennemsnitlige DOR var 14,1 måneder (95 % CI [konfidensinterval]: 8,1, NE [ikke estimerbar]) hos responderende patienter.

Blandt de patienter, som fik den samlede anbefalede dosis på 410×10^6 CAR-positive, levedygtige T-celler, var ORR-raten 81,2 % med en CR-rate på 61,2 %. Den gennemsnitlige DOR var 14,1 måneder (95 % CI: 8,2, NE) hos responderende patienter. For 9 patienter (9,6 %), som ikke fik måldosen, herunder 6 patienter, som kun fik den første dosis, var ORR-raten 33,3 % med en CR-rate på 0 %. Den gennemsnitlige DOR var 5,2 måneder (95 % CI: NE, NE) hos responderende patienter (CRi).

For patienter, der fik begge doser (N=88; 93,6 %), havde patienter, der fik en lavere første dosis på 10×10^6 celler (>20 % blaster i knoglemarven, høj sygdomsbyrde, N=56), en numerisk lavere ORR (75,0 %; 95 % CI: 61,6, 85,6) end patienter, der fik en højere første dosis på 100×10^6 celler (≤ 20 % blaster i knoglemarven, lav sygdomsbyrde, N=32), (87,5 %; 95 % CI: 71,0, 96,5). Den gennemsnitlige DOR var 12,5 måneder (95 % CI: 7,1, NE) hos responderende på patienter, der fik en lavere første dosis på 10×10^6 celler og 14,2 måneder (95 % CI: 10,7, NE) hos responderende patienter, der fik en højere

første dosis på 100×10^6 celler.

Hos patienter, som oplevede tilbagefald før start af nye kræftbehandlinger, havde 46,4 % CD19-negative tilbagefald, 10,7 % havde CD19-blandet tilbagefald, 42,9 % havde CD19-positive tilbagefald.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Aucatzyl i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med B ALL. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

Betinget godkendelse

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”. Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Cellulær kinetik

Farmakokinetikken (PK) af obecabtagene autoleucel blev vurderet hos 94 patienter med r/r CD19+ B ALL, der modtog en gennemsnitlig dosis på 410×10^6 CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler (interval: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler).

En hurtig ekspansion forekom efter infusion af den første dosis hos de fleste patienter og fortsatte efter den anden dosis op til gennemsnitstiden for maksimal ekspansion til spidsværdien ($T_{\max}$) på dag 14 (interval: 2-55 dage).

Fald i CAR T-koncentrationer startede kort efter dag 28 og nåede en stabiliseret koncentration fra måned 6, med en maksimal persistens observeret efter 27,7 måneder.

Der blev generelt observeret et højt ekspansionsniveau uanset responsstatus (CR/CRi vs. ikke-CR/ikke-CRi). I alt 84,6 % (22/26) af patienter, som oplevede vedvarende remission, havde CAR T persistens ved den sidste laboratorievurdering.

Tabel 7: Sammenfatning af PK-parametre i perifert blod efter BOR (kohorte IIA, infusionssæt)

Parameter mål	Bedste overordnede respons		Overordnet (N=94)
	CR/CRi (N=72)	Ikke CR/CRi (N=22)	
$C_{\max}$ (kopier/ μ g DNA)			
N	72	22	94
Geometrisk middelværdi (Geo-CV%)	117.381 (206,0)	107.465 (832,7)	114.982 (287,6)
Interval (min. - maks.)	2.120-478.000	129-600.000	129-600.000
$T_{\max}$ (dage)			
N	72	22	94
Middel	14	17	14
Interval (min. - maks.)	2-55	6-28	2-55
AUC _(0-28d) (kopier/ μ g DNA*dage)			
N	68	14	82
Geometrisk middelværdi (Geo-CV%)	1.089.908 (236,0)	1.404.899 (186,4)	1.138.188 (225,6)
Interval (min. - maks.)	17.900-6.730.000	176.000-7.230.000	17.900-7.230.000

$AUC_{(0-28d)}$ = area under the concentration-time curve from day 0 to day 28 (areal under koncentrationstidskurven fra dag 0 til dag 28); BOR = best overall response (bedste overordnede respons); C_{max} = maximum concentration (maksimal koncentration); CR = komplet remission; CRi = komplet remission med ufuldstændig hæmatologisk restitution; DNA = deoxyribonukleinsyre; Geo-CV% = geometric coefficient of variation (geometrisk variationskoefficient); PK = pharmacokinetic (farmakokinetisk); T_{max} = time to maximum concentration (tid til maksimal koncentration).

Patienter, som fik en første opdelt dosis på 10×10^6 celler ($>20\%$ blaster), udviste en højere ekspansion af CAR-T celler (C_{max} og AUC_{0-28d}) sammenlignet med patienter, som fik en første opdelt dosis på 100×10^6 celler ($\leq 20\%$ blaster). Til gengæld havde patienter med høj ekspansion tendens til at have højere forekomster af CRS og ICANS. Derfor er høj tumorbyrde den største risikofaktor for start af CRS og ICANS.

I FELIX-forsøget var mediankropsvægt 75,75 kg (område: 42,6-230,6 kg). PK-profilen var sammenlignelig for patienter med lavere ($<75,75$ kg) og højere ($\geq 75,75$ kg) kropsvægt.

Særlige populationer

Køn eller alder (under 65 år, mellem 65 og 74 år og mellem 75 og 84 år) havde ikke nogen signifikant indvirkning på PK af Aucatzyl (C_{max} , AUC_{0-28d} eller persistens).

Dataene i den ikke-hvide population (Tabel 5) er utilstrækkelige til at drage nogen konklusioner om indvirkningen af race på PK-parametre.

Undersøgelser af Aucatzyl for lever- og nyresvækkelse blev ikke udført.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Aucatzyl består af manipulerede humane T-celler. Der er derfor ingen repræsentative *in vitro*-analyser, *ex vivo*-modeller eller *in vivo*-modeller, der nøjagtigt kan håndtere de toksikologiske karakteristika af det humane produkt. Der blev derfor ikke udført traditionelle toksikologiske undersøgelser til udvikling af lægemidler.

Der er ikke udført karcinogenicitets- eller genotoksicitetsstudier med Aucatzyl. Der er ikke udført forsøg med det formål at evaluere effekten af Aucatzyl på fertilitet, reproduktion og udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Dinatriumedetat

Phosphatbufferet saltopløsning (PBS): kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, dinatriumfosfat, kaliumklorid, vand til injektionsvæsker

Human albuminopløsning

Dimethylsulfoxid (DMSO)

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

6 måneder ved $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Efter optøning: 1 time ved stuetemperatur.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Aucatzyl skal opbevares i dampfasen af flydende nitrogen ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) og skal forblive nedfrosset, indtil patienten er klar til behandling, for at sikre at der er levedygtige celler er til rådighed til patientadministration. Optøet lægemiddel må ikke genfrys. Produktet må ikke bestråles før eller under brug, da dette kan føre til inaktivering af produktet.

Opbevaringsforhold og varighed efter optøning af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser og specielt udstyr til anvendelse, administration eller implantation

Infusionspose(r) af ethylenvinylacetat med et forseglede fyldningsrør og 2 tilgængelige spidsporte, der indeholder enten 10–20 ml (50 ml poser) eller 30–70 ml (250 ml poser) infusionsvæske, dispersion af celler. Et individuelt behandlingsregime omfatter 3 eller flere infusionsposer for at opnå den samlede dosis på 410×10^6 CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler. Hver infusionspose er individuelt pakket i et omslag i en metalkassette. Metalkassetter er pakket i et ModPak Modular Cryogenic Packout Kit. Der kan være op til 4 kassetter i en enkelt ModPak. Det kan være nødvendigt med to stk. ModPak for at transportere det maksimale antal på 7 kassetter.

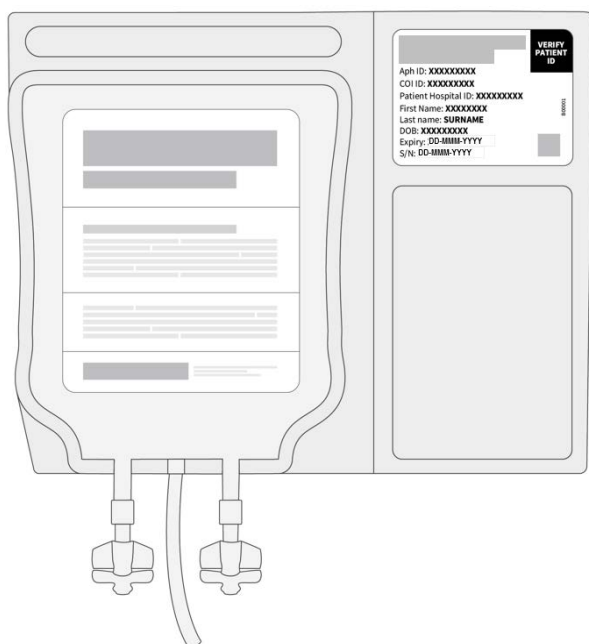
6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Produktet må ikke bestråles før eller under brug, da dette kan føre til inaktivering af produktet.

Modtagelse og opbevaring af Aucatzyl

- Aucatzyl leveres i dampfasen af flydende nitrogen i en kryobeholder ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$).
- Bekræft patientens identitet. Åbn kryobeholderen og udtag RfIC og metalkassetten(erne). Åbn metalkassetten(erne) for at tage infusionsposerne i deres gennemsigtige indpakning. Patientens identitet skal svare til patientidentifikatorerne på Aucatzyl RfIC, der er placeret inden i kryobeholderen og på infusionsposernes etiketter (se Figur 2).
- Tidsperioden, hvor produktet er ude af miljøet med dampfasen af flydende nitrogen, skal begrænses til et absolut minimum for at undgå optøning af produktet før tid (det anbefales ikke at overskride 90 sekunder).
- Når patientens identitet ikke stemmer overens med RfIC eller etiketten: Produktet må ikke infunderes. Kontakt Autolus på 00800 0825 0829, hvis der er uoverensstemmelser mellem etiketterne og patientidentifikatorerne.
- Opbevar infusionsposen(erne) i metalkassetten(erne), overfør Aucatzyl til dampfasen af flydende nitrogen på stedet til opbevaring $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (indtil det er klart til overførsel, optøning og infusion).

Figur 2: Patientspecifikke identifikatorer



Sikkerhedsforanstaltninger, der skal træffes før håndtering og administration af lægemidlet

Aucatzyl skal transporteres inden for behandlingsstedet i lukkede, brudsikre, lækagesikre beholdere.

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Aucatzyl, skal træffe passende forholdsregler (bære handsker, beskyttelsesdragt og øjenværn) for at undgå potentiel overførsel af infektionssygdomme.

Planlægning før forberedelse af Aucatzyl

Den patientbatchspecifikke RfIC og doseringskalender leveres i kryobeholderen

Bekræft, at patientidentifikatorerne på RfIC og infusionsposerne stemmer overens (se Figur 2).

1. Sørg for, at resultaterne af patientens knoglemarvsvurdering er tilgængelige (se pkt. 4.2, Knoglemarvsvurdering).
2. Doseringskalenderen til Aucatzyl, der følger med RfIC, hjælper med at bestemme det relevante dosisregime, der skal administreres på dag 1 (3 dage ± 1 dag] efter fuldførelse af den lymfocytdepleterende kemoterapi) og dag 10 (± 2 dage). Notér følgende oplysninger på doseringskalenderen:
 - a. Blastprocenten fra patientens knoglemarvsvurdering.
 - b. Aucatzyl-posens serienummer(numre); antal af posetype påkrævet for hver dosis; og det angivne volumen, der skal administreres via sprøjte (for dosen på 10×10^6) transskriberet fra RfIC.
3. Udfyldelse af doseringskalenderen til Aucatzyl vil vejlede den behandlende læge om antallet af poser og den respektive dosis, der kræves, og forberedelsen af Aucatzyl for dosen på dag 1 og dag 10 (± 2 dage), se Figur 1.

Overførsel og optøning før infusion

- Brug den udfyldte doseringskalender til vejledning, overfør KUN de(n) kassette(r)/infusionspose(r), der kræves for den relevante doseringsdag, fra stedets opbevaringsbeholder med flydende nitrogen i dampfasen til en passende overførselsbeholder (dvs. en kryobeholder med dampfasen af flydende nitrogen, der bevarer temperaturen ≤ -150 °C) med henblik på transport til stedet, hvor posen skal optøs.

- Overfør de(n) nødvendige kassette(r) én efter én ved at bekræfte Aucatzyl-posens serienummer og patientidentifikatorerne på hver infusionsposes etiket (se Figur 2).
- Tidsperioden, hvor produktet er ude af miljøet med dampfasen af flydende nitrogen, skal begrænses til et absolut minimum for at undgå optøning af produktet før tid (det anbefales ikke at overskride 90 sekunder).
- Hvis der har været behov for mere end én infusionspose på en given doseringsdag, skal hver infusionspose optøs én ad gangen. Fjern ikke efterfølgende poser fra opbevaringsbeholderen med dampfasen af flydende nitrogen ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$), før infusionen af den forrige pose er fuldført.
- Efterlad Aucatzyl-infusionsposen i dens omslag, optø den ved $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ ved brug af et vandbad eller en optøningsenhed, indtil der ikke er nogen synlige frosne klumper tilbage i infusionsposen. Hver pose skal masseres forsigtigt, indtil cellerne netop er optøet. Optøning af hver infusionspose tager mellem 2 og 8 minutter. Tages ud af vandbadet eller optøningsenheden umiddelbart efter, at optøningen er afsluttet. Fjern forsigtigt infusionsposen fra omslaget, og pas på at undgå beskadigelse af posen og portene.
- Bland forsigtigt posens indhold for at sprede klumper af cellemateriale og administrér straks til patienten.
- Optøede produkter må ikke nedfryses igen eller nedkøles.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Ved utilsigtet eksponering skal de lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med Aucatzyl, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

Forholdsregler, der skal træffes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Aucatzyl (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer om håndtering af humant materiale.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1951/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Autolus Limited
(Nucleus)
Marshgate
Stevenage SG1 1FR
Storbritannien

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene til indsendelse af PSURs for dette lægemiddel er beskrevet i Artikel 9 i forordningen (EC) No 507/2006 og, i overensstemmelse hermed, skal markedsføringsindehaveren (MAH) indsende PSURs hver 6. måned.

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Hovedelementer:

Tilgængelighed af tocilizumab og centerkvalifikation

Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil sikre, at hospitaler og deres tilknyttede centre, som udleverer Aucatzyl, er kvalificerede i overensstemmelse med det aftalte program for kontrolleret distribution ved at:

- sikre øjeblikkelig adgang til tocilizumab på centret pr. patient før infusion med Aucatzyl. I særlige tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt, skal behandlingscentret have adgang til passende alternative foranstaltninger i stedet for tocilizumab til behandling af CRS.
- sikre, at sundhedspersonale, der er involveret i behandlingen af en patient, har fuldført uddannelsesprogrammet.

Uddannelses-/sikkerhedsrådgivningsværktøjer

Før lanceringen af Aucatzyl i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og formatet af undervisningsmaterialet med den nationale kompetente myndighed.

Vejledning til sundhedspersonale

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at alle sundhedspersoner, der forventes at ordinere, udlevere og administrere Aucatzyl i hver medlemsstat, hvor Aucatzyl markedsføres, får udleveret et vejledningsdokument til at:

- overvåge og behandle CRS og neurologiske tegn og symptomer
- overvåge og behandle ICANS
- sikre, at alvorlige bivirkninger, der antyder CRS eller ICANS, er tilstrækkeligt og korrekt indberettet
- sikre, at der er umiddelbar adgang til tocilizumab, en IL-6 receptorhæmmer, døgnet rundt før infusion med Aucatzyl. I særlige tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt, skal behandlingscentret have adgang til passende alternative foranstaltninger i stedet for tocilizumab til behandling af CRS
- give oplysninger om risikoen for overdosering og medicineringsfejl
- give oplysninger om risikoen for sekundær malignitet med oprindelse i T-celler
- give oplysninger om sikkerheden og effektiviteten i langsigtede opfølgningsforsøg og vigtigheden af at bidrage til sådanne forsøg

Patientkort

Til at informere og forklare for patienter:

- risiciene ved CRS og ICANS, forbundet med Aucatzyl
- at patienten straks skal rapportere symptomerne til den behandlende læge
- at patienten skal forblive i nærheden af det sted (inden for 2 timers transport), hvor Aucatzyl blev modtaget i mindst 4 uger efter infusion af Aucatzyl
- at patienten må ikke donere organer eller blod
- at patienten skal altid have patientkortet på sig

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at karakterisere den langsigtede sikkerhed og effekt af Aucatzyl hos voksne patienter med recidiveret eller refraktær B-celle-prækursor akut lymfoblastær leukæmi skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og fremsende resultaterne af et langtids opfølgningsforsøg med patienter, der tidligere blev behandlet med obecabtagene autoleucel, i henhold til en aftalt protokol.	30. juni 2039
Ikke-interventionelt sikkerhedsstudie: For yderligere at karakterisere den langsigtede sikkerhed og effekt af Aucatzyl hos voksne patienter med recidiveret eller refraktær B-celle-prækursor akut lymfoblastær leukæmi, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af et prospektivt studiebaseret på data fra et register.	30. juni 2045

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT GENNEMFØRE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER

Dette er en betinget markedsføringstilladelse, og i henhold til artikel 14-a i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at bekræfte den langsigtede effekt og sikkerhed af Aucatzyl hos voksne patienter med recidiveret eller refraktær B-celle-prækursor akut lymfoblastær leukæmi, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsende endelige resultater af det kliniske forsøg FELIX, et ikke-blindet, fase Ib/II-forsøg med én behandlingsgruppe til undersøgelse af obecabtagene autoleucel hos voksne patienter med recidiveret eller refraktær B-celle-prækursor akut lymfoblastær leukæmi.	30. juni 2029
For at bekræfte sikkerheden og effekten af Aucatzyl hos voksne patienter med recidiveret eller refraktær B-celle-prækursor akut lymfoblastær leukæmi, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen fremsende resultaterne af et prospektivt, ikke-interventionelt studie, som undersøger effekten og sikkerheden baseret på data fra det samme register, som blev anvendt til at karakterisere den langsigtede sikkerhed og effekt af Aucatzyl, i henhold til en aftalt protokol.	31. juli 2030

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

MODPAK-ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aucatzyl infusionsvæske, dispersion med 410×10^6 celler/ml
obecabtagene autoleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autologe berigede humane T-celler transduceret *ex vivo* med en lentiviral vektor til at udtrykke en anti-CD19 kimær antigenreceptor (CAR).

Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

Indeholder: 410×10^6 CAR+ levedygtige T-celler ved en batchafhængig koncentration.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: dinatriumedetat, kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, dinatriumfosfat, kaliumklorid, vand til injektionsvæsker, dimethylsulfoxid, human albuminopløsning. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion.

Måldosis kan leveres i en eller to stk. ModPak. Hver ModPak kan indeholde op til 4 kassetter med forskellige posekonfigurationer.

1/1 pakke.

1/2 pakke.

2/2 pakke.

Læs RfIC-certifikatet (Release for Infusion Certificate) før brug.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Læs RfIC-certifikatet (Release for Infusion Certificate) før brug.

Der henvises til doseringskalenderen for vejledning om det relevante patientspecifikke dosisregime.

Intravenøs anvendelse.

STOP Verificér patient-ID.

Anvend IKKE et leukocytedepleterende filter.

Må IKKE bestråles.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Sendes og opbevares i dampfasen af flydende nitrogen $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Skal anvendes inden for 1 time efter optøning. Må ikke nedfryses igen.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

Dette lægemiddel indeholder humane celler. Ubrugt medicin eller affaldsmateriale skal bortskaffes i overensstemmelse med de lokale retningslinjer for håndtering af affald af humant afledt materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1951/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Identifikationsnummer for aferese:
Identifikationsnummer for identitetskæde:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

19. INFORMATION OM FORSYNINGSKÆDE
--

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE BEHOLDER (KASSETTE)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aucatzyl infusionsvæske, dispersion med 410×10^6 celler/ml
obecabtagene autoleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autologe berigede humane T-celler transduceret *ex vivo* med en lentiviral vektor til at udtrykke en anti-CD19 kimær antigenreceptor (CAR).

Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

Indeholder:

$\leq 100 \times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler ved en batchafhængig koncentration.

100×10^6 CAR+ levedygtige T-celler ved en batchafhængig koncentration.

$\leq 300 \times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler ved en batchafhængig koncentration.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: dinatriumedetat, kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, dinatriumfosfat, kaliumklorid, vand til injektionsvæsker, dimethylsulfoxid, human albuminopløsning. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion.

10×10^6 posekonfiguration.

10 ml pr. pose.

100×10^6 posekonfiguration.

10-20 ml pr. pose.

Dosis kan suspenderes i en eller flere infusionsposer.

100×10^6 posekonfiguration.

30-70 ml pr. pose.

300×10^6 posekonfiguration.

30-70 ml pr. pose.

Dosis kan suspenderes i en eller flere infusionsposer.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Træk specificeret volumen op i sprøjte (10×10^6 posekonfiguration)

Læs indlægssedlen inden brug.

Læs RfIC-certifikatet (Release for Infusion Certificate) før brug.

Der henvises til doseringskalenderen for vejledning om det relevante patientspecifikke dosisregime.

Intravenøs anvendelse.
STOP Verificér patient-ID.
Anvend IKKE et leukocytdepleterende filter.
Må IKKE bestråles.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER
--

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Sendes og opbevares i dampfasen af flydende nitrogen ≤ -150 °C. Skal anvendes inden for 1 time efter optøning. Må ikke nedfryses igen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane celler. Ubrugt medicin eller affaldsmateriale skal bortskaffes i overensstemmelse med de lokale retningslinjer for håndtering af affald af humant afledt materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1951/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER
--

Identifikationsnummer for aferese:
Identifikationsnummer for identitetskæde:
Identifikationsnummer for hospital:
Første:
Sidste:
Fødselsdato:
S/N:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN
--

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D STREGKODE
--

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

INFUSIONSPOSE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Aucatzyl infusionsvæske, dispersion med 410×10^6 celler/ml
obecabtagene autoleucel (CAR+ levedygtige T-celler).'
Intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Træk specificeret volumen op i sprøjte (10×10^6 posekonfiguration).

Læs indlægssedlen inden brug.

Læs RfIC-certifikatet (Release for Infusion Certificate) før brug.

Anvend IKKE et leukocytdepleterende filter.

Må IKKE bestråles.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Identifikationsnummer for aferese:

Identifikationsnummer for identitetskæde:

Identifikationsnummer for hospital:

Første:

Sidste:

Fødselsdato:

S/N:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

10×10^6 posekonfiguration.

10 ml pr. pose.

Indeholder: $\leq 100 \times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler.

100×10^6 posekonfiguration.

10-20 ml pr. pose.

Indeholder: $\leq 100 \times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler.

Dosis kan suspenderes i en eller flere infusionsposer.

100×10^6 posekonfiguration.

30-70 ml pr. pose.

Indeholder: 100×10^6 CAR+ levedygtige T-celler.

300×10^6 posekonfiguration.

30-70 ml pr. pose.

Indeholder: $\leq 300 \times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler.

Dosis kan suspenderes i en eller flere infusionsposer.

6. ANDET

STOP Verificér patient-ID.

Udelukkende til autolog anvendelse.

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ CERTIFIKATET FOR FRIGIVELSE TIL INFUSION (RfIC), DER INDGÅR I HVER FORSENDELSE TIL EN PATIENT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Aucatzyl infusionsvæske, dispersion med 410×10^6 celler/ml
obecabtagene autoleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autologe berigede humane T-celler, der er transduceret *ex vivo* med en lentiviral vektor til at udtrykke en anti-CD19 kimær antigenreceptor (CAR).

3. LÆGEMIDLETS INDHOLD EFTER VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHED OG DOSIS

Måldosis	410×10^6 CD19 CAR-positive levedygtige T-celler
----------	--

Posekonfiguration: 10×10^6 CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler (blå pose)		
DP-poseserienummer		
Antal poser for dosis på 10×10^6	1	Pose
Volumen pr. pose	10	ml
Antal CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler i pose		$\times 10^6$
Volumen, der skal administreres via sprøjte for at levere 10×10^6 CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler		ml

Posekonfiguration: 100×10^6 CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler (orange pose)		
DP-poseserienummer(-numre)		
Antal poser påkrævet for dosis på 100×10^6		Pose(r)
Volumen pr. pose		ml
Antal CD19 CAR-positive levedygtige, T-celler i hver pose		$\times 10^6$
Volumen, der skal administreres via infusion	Hele posen(erne)	

Posekonfiguration: 300×10^6 CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler (rød pose)		
DP-poseserienummer(-numre)		
Antal poser påkrævet for dosis på 300×10^6		Pose(r)
Volumen pr. pose		ml
Antal CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler i hver pose		$\times 10^6$
Volumen, der skal administreres via infusion	Hele posen(erne)	

4. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Intravenøs anvendelse.
STOP Verificér patient-ID.
Anvend IKKE et leukocytdepleterende filter.
Må IKKE bestråles.
Der henvises til doseringskalenderen for vejledning om det relevante patientspecifikke dosisregime.

5. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Gem dette dokument, og sørg for at have det klar til administration af Aucatzyl.
Udelukkende til autolog anvendelse.
For enhver hastende forespørgsel skal du kontakte Autolus Patientplanlægning på 00800 0825 0829

6. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Sendes og opbevares i dampfasen af flydende nitrogen ($\leq -150\text{ °C}$).
Anvendes inden for 1 time efter optøning.
Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses igen.

7. UDLØBSDATO OG ANDRE BATCHSPECIFIKKE OPLYSNINGER

Produktets udløbsdato:

8. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af affald fra humant materiale.

9. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Identifikationsnummer for identitetskæde: CHG2344
Fælles europæisk kode:
Afereseidentifikator:
Patientens hospitals-ID:
Patientens fornavn:
Patientens mellemnavn:
Patientens efternavn:
Fødselsdato:

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Tyskland

11. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1951/001

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Aucatzyl 410 ×10⁶ celler infusionsvæske, dispersion obecabtagene autoleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i pkt. 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Lægen udleverer et patientkort til dig. Læs det grundigt og følg dets instruktioner.
- Vis altid patientkortet til lægen eller sygeplejersken, når du ser dem, eller hvis du skal på hospitalet.
- Kontakt straks lægen eller sygeplejersken, hvis du oplever bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se pkt. 4.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Aucatzyl.
3. Sådan gives Aucatzyl.
4. Bivirkninger.
5. Opbevaring.
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger.

1. Virkning og anvendelse

Aucatzyl er et genterapiprodukt, der indeholder det aktive stof obecabtagene autoleucel. Lægemidlet er fremstillet specielt til dig fra dine egne T-celler. T-celler er en type hvide blodlegemer, der er vigtige for dit immunsystem (kroppens forsvar) for at fungere korrekt.

Aucatzyl er et kræftlægemiddel, der anvendes til voksne i alderen 26 år og derover til behandling af akut B-celle lymfoblastær leukæmi (B ALL), en type blodkræft, der påvirker hvide blodlegemer i knoglemarven kaldet B-lymfoblaster. Det bruges, når din kræft er vendt tilbage (tilbagefaldet) eller ikke er blevet bedre med tidligere behandling (refraktær).

Det aktive stof i Aucatzyl, obecabtagene autoleucel, indeholder en patients egne T-celler, som er blevet genetisk modificeret i et laboratorium, så de danner et protein kaldet kimær antigenreceptor (CAR). CAR kan fastgøres til et andet protein på overfladen af kræftceller kaldet CD19. Når en patient får en infusion (drop) med Aucatzyl, binder de modificerede T-celler sig til og dræber kræftcellerne, hvilket hjælper med at fjerne kræften fra kroppen.

Hvis du har spørgsmål om, hvordan Aucatzyl virker, eller hvorfor dette lægemiddel er blevet ordineret til dig, skal du spørge din læge.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Aucatzyl

Du bør ikke få Aucatzyl

- hvis du er allergisk over for et af de øvrige indholdsstoffer i Aucatzyl (angivet i pkt. 6). Hvis du mener, at du kan være allergisk, skal du spørge din læge til råds.
- Hvis du ikke kan få behandling, kaldet lymfodepleterende kemoterapi, som bruges til at reducere antallet af hvide blodlegemer i dit blod (se også pkt. 3, Sådan gives Aucatzyl).

Advarsler og forholdsregler

Aucatzyl er fremstillet af dine egne hvide blodlegemer og må kun gives til dig (autolog anvendelse).

Patienter behandlet med Aucatzyl kan udvikle nye kræftformer. Der er rapporteret om patienter, som udvikler T-cellekræft efter behandling med lignende lægemidler. Tal med din læge, hvis du oplever nogen ny hævelse i dine kirtler (lymfeknuder) eller ændringer i din hud, såsom nye udslæt eller knuder.

Test og kontroller

Før du får Aucatzyl

Din læge vil udføre kontroller for at beslutte, hvordan Aucatzyl skal gives til dig, eller om du har brug for yderligere medicin (se også pkt. 3, Sådan gives Aucatzyl). Baseret på resultaterne af undersøgelserne kan din læge forsinke eller ændre dine planlagte behandlinger med Aucatzyl.

Din læge vil udføre følgende undersøgelser og kontroller:

- Kontrollere om du har lunge-, hjerte-, lever- eller nyreproblemer.
- Se efter tegn på infektion. Enhver infektion vil blive behandlet, før du får Aucatzyl.
- Kontrollere for tegn og symptomer på graft versus værtssygdom (GvHD), hvis du har fået en stamcelletransplantation (en procedure, hvor en patients knoglemarv erstattes for at danne ny knoglemarv) inden for de sidste 3 måneder. GvHD forekommer, når transplanterede celler angriber din krop og forårsager symptomer som udslæt, kvalme, opkastning, diarré og blodig afføring.
- Kontrollere om du har eller har haft sygdomme, der påvirker centralnervesystemet. Dette omfatter tilstande som epilepsi, slagtilfælde, alvorlige hjerneskader eller psykiske sygdomme i de sidste 3 måneder.
- Kontrollere om din kræft bliver værre. Symptomer på forværring af din kræft kan omfatte feber, svaghedsfornemmelse, blødende tandkød og blå mærker.
- Kontrollere om kræften har spredt sig til hjernen.
- Kontrollere dit blod for urinsyre, og for hvor mange kræftceller der er i dit blod. Dette vil vise, om du sandsynligvis vil udvikle en tilstand kaldet tumorlysesyndrom. Du kan få medicin for at hjælpe med at forebygge sygdommen.
- Kontrollere for hepatitis B-, hepatitis C- eller HIV-infektion. Du kan blive nødt til at få behandling for nogen af disse infektioner, før du kan få Aucatzyl.
- Undersøge om du har fået en vaccination i de sidste 6 uger, eller om du planlægger at få en vaccination i de næste par måneder.

Fortæl din læge eller sygeplejerske, før du får Aucatzyl, hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller du ikke er sikker.

Efter du har fået Aucatzyl

Fortæl straks din læge eller sygeplejerske eller søg hjælp i nødstilfælde, hvis du har nogen af følgende:

- Feber og kuldegysninger, lavt blodtryk og lavt iltindhold i blodet, som kan forårsage symptomer såsom hurtig eller ujævn hjerterytme og åndenød. Disse kan være tegn på et alvorligt problem kaldet cytokinfrigivelsessyndrom (CRS). Se pkt. 4 for andre symptomer på CRS.
- Tab af bevidsthed eller nedsat bevidsthedsniveau, ufrivillig rysten (tremor), krampeanfald, talebesvær, sløret tale og forståelse af tale. Disse kan være tegn på alvorlige problemer med dit nervesystem kaldet immuneffektor celleassocieret neurotoksicitetssyndrom (ICANS).
- Varmefornemmelse, feber, kuldegysninger eller kulderystelser, ondt i halsen eller mundsår. Disse kan være tegn på en infektion, som kan være forårsaget af lave niveauer af hvide blodlegemer kaldet neutrofiler.
- Følelse af at være meget træt, svag og have åndenød. Disse kan være tegn på lave niveauer af røde blodlegemer (anæmi).
- Blødning eller blå mærker lettere. Disse kan være tegn på lave niveauer af blodplader, komponenter, der hjælper blodet med at koagulere (trombocytopeni).

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du ikke er sikker), skal du tale med din læge eller sygeplejerske.

For at minimere ovenstående risici vil du blive overvåget for bivirkninger dagligt i 14 dage efter den første infusion. Din læge vil beslutte, hvor ofte du vil blive overvåget efter de første 14 dage og vil fortsætte med at overvåge i mindst 4 uger efter. Din læge kan være nødt til at administrere yderligere medicin for at kontrollere bivirkningerne, f.eks. glukokortikosteroider, tocilizumab og/eller antibiotika.

Din læge vil regelmæssigt kontrollere dine blodtællinger, da antallet af blodlegemer kan falde, eller hvis det allerede er lavt, kan antallet af blodlegemer forblive lavt.

Hold dig tæt (inden for 2 timer efter rejsen) på det behandlingscenter, hvor Aucatzyl blev administreret i mindst 4 uger. Se pkt. 3.

Du vil blive bedt om at tilmelde dig et langsigtet opfølgningsforsøg eller register for bedre at forstå de langsigtede virkninger af Aucatzyl.

Undlad at donere blod, organer, væv eller celler til transplantation.

Børn og unge

Aucatzyl bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Aucatzyl

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Fortæl især lægen eller sygeplejersken, før du får Aucatzyl, hvis:

- Du tager medicin, der svækker dit immunsystem, såsom kortikosteroider, da disse lægemidler kan påvirke virkningen af Aucatzyl.
- Du har tidligere modtaget en behandling, der er rettet mod CD19-proteinet.

Vaccinationer

Du må ikke få visse vacciner kaldet levende vacciner:

- I de 6 uger, før du får den korte behandling med kemoterapi (kaldet lymfodepleterende kemoterapi) for at forberede din krop på Aucatzyl.
- Under behandling med Aucatzyl.
- Efter behandling, mens immunsystemet er i bedring.

Tal med din læge, hvis du har brug for vaccinationer.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel. Dette skyldes, at virkningerne af Aucatzyl hos gravide eller ammende kvinder ikke kendes, og det kan skade dit ufødte barn eller dit ammende barn.

Du vil få foretaget en graviditetstest, før behandlingen starter. Aucatzyl bør kun gives, hvis resultatet viser, at du ikke er gravid. Du skal bruge prævention under behandling med Aucatzyl. Hvis du er gravid eller tror, at du kan være gravid efter behandling med Aucatzyl, skal du straks tale med din læge.

Traffic og arbejdssikkerhed

Du må ikke køre bil, arbejde med værktøj eller maskiner eller deltage i aktiviteter, der kræver, at du er opmærksom i mindst 8 uger efter infusionen. Aucatzyl kan forårsage problemer såsom ændret eller nedsat bevidsthed, forvirring og anfald (krampeanfald). Se pkt. 4, Mulige bivirkninger.

Aucatzyl indeholder natrium-, kalium- og dimethylsulfoxid (DMSO)

Dette lægemiddel indeholder 1.131 mg natrium (hovedkomponent i madlavnings-/bordsalt) i den samlede dosis. Dette svarer til 57 % af det anbefalede maksimale daglige indtag af natrium i kosten for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 39 mg kalium pr. dosis. Hvis du har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt, skal du tage hensyn hertil.

Aucatzyl indeholder også DMSO, som kan forårsage alvorlige allergiske reaktioner.

3. Sådan gives Aucatzyl

Give dine egne blodlegemer for at fremstille Aucatzyl

Aucatzyl er fremstillet af dine egne hvide blodlegemer.

- Din læge vil tage noget af dit blod ved hjælp af et rør (kateter), der placeres i din vene.
- Nogle af dine hvide blodlegemer vil blive adskilt fra dit blod, og resten af dit blod føres tilbage til din krop. Dette kaldes 'leukaferese' og kan tage mellem 3 og 6 timer.
- Dine hvide blodlegemer bruges til at fremstille Aucatzyl specielt til dig. Dette kan tage omkring 21 dage.

Du vil få anden medicin før Aucatzyl

- Fra dag 6 til dag 3, før du får Aucatzyl, vil du få en type behandling, der kaldes lymfodepleterende kemoterapi. Dette vil gøre det muligt for de modificerede T-celler i Aucatzyl

at formere sig i kroppen, efter at du har fået Aucatzyl. Det er muligt at forsinke behandlingen med Aucatzyl, afhængigt af hvordan du reagerer på kemoterapien.

- En knoglemarvsvurdering er påkrævet, før du starter på den lymfodepleterende kemoterapi for at bestemme mængden af Aucatzyl, der skal gives i den første og anden infusion.
- Cirka 30 minutter før du får Aucatzyl, vil du få paracetamol og diphenhydramin (et anti-allergisk middel). Dette er for at hjælpe med at forhindre infusionsreaktioner og feber.

Sådan gives Aucatzyl

Du vil få Aucatzyl af en læge på et kvalificeret behandlingscenter med denne medicin.

- Din læge vil kontrollere, at Aucatzyl blev tilberedt af dit eget blod ved at kontrollere, at patientidentifikationsoplysningerne på Aucatzyl-infusionsposen stemmer overens med dine oplysninger.
- Aucatzyl indgives ved infusion (drop) i en vene.
- Du vil få Aucatzyl med 2 infusioner, som er adskilt med cirka 9 dage for at opnå den samlede måldosis. Den første infusion varer højst 10 minutter. Hvis du får bivirkninger, skal du straks informere din læge. Den anden infusion vil normalt vare mindre end en time.
- Mængden af Aucatzyl givet i den første og anden infusion vil afhænge af omfanget af din leukæmi. Den dosis af obecabtagene autoleucel, der gives i den første og anden infusion, justeres ud fra sværhedsgraden af din leukæmi. Den samlede måldosis forbliver dog uændret, uanset hvor fremskreden din leukæmi er.

Spørg din læge eller sygeplejerske, hvis du er i tvivl om, hvordan Aucatzyl gives til dig.

Når den første dosis af Aucatzyl er givet

- Bliv tæt på behandlingsstedet (inden for 2 timers rejsetid) i mindst 4 uger.
- Du vil blive overvåget dagligt i 14 dage efter den første infusion, så din læge kan kontrollere, at behandlingen virker, og om nødvendigt hjælpe dig med eventuelle bivirkninger, såsom CRS, ICANS eller infektioner (se afsnit 2, Advarsler og forholdsregler).
- Din læge vil vurdere, om din anden dosis Aucatzyl vil fortsætte som planlagt. Hvis du oplever alvorlige symptomer, kan det være nødvendigt at udsætte den anden dosis, eller det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen. Efter den anden dosis skal du også overvåges dagligt i 14 dage efter infusionen for mulige bivirkninger som i den første infusion.

Hvis du glemmer en aftale

Ring hurtigst muligt til lægen eller hospitalet for at aftale en ny tid, hvis du glemmer en aftale.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Aucatzyl kan forårsage bivirkninger, som kan være alvorlige eller livstruende. **Fortæl det straks til lægen**, hvis du får nogen af følgende bivirkninger efter din infusion med Aucatzyl:

Meget almindelig: kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer

- Feber og kuldegysninger, lavt blodtryk, lavt iltindhold i blodet, som kan forårsage symptomer såsom hurtig eller ujævn hjerterytme og åndenød. Disse kan være tegn på et alvorligt problem kaldet cytokinfrigivelsessyndrom (CRS). Andre symptomer på cytokinfrigivelsessyndrom er

- kvalme, opkastning, diarré, træthed, muskelsmerter, ledsmerter, hævelse, hovedpine, hjerte-, lunge- og nyresvigt og leverskade.
- Tab af bevidsthed eller nedsat bevidsthedsniveau, ufrivillig rysten (tremor), krampeanfald, talebesvær, sløret tale og forståelse af tale. Disse kan være tegn på alvorlige problemer med dit nervesystem kaldet immuneffektor-celleassocieret neurotoksicitetssyndrom (ICANS).
- Varmefornemmelse, feber, kuldegysninger eller kulderystelser, mundsår eller ondt i halsen. Disse kan være tegn på infektion.
- Følelse af at være meget træt, svag og have åndenød. Disse kan være tegn på lave niveauer af røde blodlegemer (anæmi).
- Unormalt lave niveauer af neutrofiler, en type hvide blodlegemer (neutropeni), som kan øge din risiko for infektion.
- Større tendens til blødning eller blå mærker. Disse kan være tegn på lave niveauer af blodplader, komponenter, der hjælper blodet med at størkne (trombocytopeni).

Hvis du får nogen af ovenstående bivirkninger efter at have fået Aucatzyl, skal du **søge akut lægehjælp**.

Andre mulige bivirkninger

Andre bivirkninger er anført nedenfor. Hvis disse bivirkninger bliver svære eller alvorlige, eller hvis du er bekymret for dem, skal du straks fortælle det til din læge.

Meget almindelig: kan påvirke mere end 1 ud af 10 personer

- lavt antal hvide blodlegemer (leukopeni)
- lave niveauer af lymfocytter, en type hvide blodlegemer (lymfopeni)
- neutropeni med feber (febril neutropeni)
- utilpashed (kvalme)
- forstoppelse
- diarré
- mavesmerter
- opkastning
- hovedpine
- unormal hjernefunktion (encefalopati)
- svimmelhed
- feber (pyreksi)
- hurtigt hjerteslag (takykardi)
- lavt blodtryk (hypotension)
- blødning (blodtab)
- smerter
- træthed (udmattethed)
- hævelse (ødem)
- hoste
- nedsat appetit
- ledsmerter (muskuloskeletale smerter)
- udslæt
- svampeinfektion
- vægttab
- problemer med blodkoagulation (koagulopati)
- høje niveauer af serumferritin, et protein, der lagrer jern i kroppen (hyperferritinæmi)
- stigning i leverenzzymer set i blodprøver

Almindelig: kan påvirke op til 1 ud af 10 personer

- kuldegysninger

- ophobning af hvide blodlegemer, skadelige organer, herunder knoglemarv, lever og milt, og destruktion af andre blodlegemer (hæmofagocytisk lymfocytisk lymfocytose)
- lave niveauer af immunglobuliner (antistoffer) i blodet, hvilket fører til en høj risiko for infektion (hypogammaglobulinæmi)
- betændelse i slimhinden i munden (stomatitis)
- uregelmæssigt hjerteslag (arytmi)
- hjertesvigt
- infusionsrelateret reaktion, herunder symptomer som feber, kuldegysninger, udslæt eller vejrtrækningsbesvær
- ukontrollerede rystende eller rystende bevægelser i en eller flere dele af kroppen (tremor)
- forvirring (delirium)

Udvikling af nye typer kræft, der begynder i T-celler (sekundær malignitet af T-celleoprindelse) er blevet rapporteret hos patienter, der bruger andre CAR T-lægemidler.

Fortæl din læge, hvis du har nogen af de bivirkninger, der er anført ovenfor. Hvis disse bivirkninger bliver svære eller alvorlige, eller hvis du er bekymret for dem, skal du straks fortælle det til din læge.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Nedenstående oplysninger er kun til læger.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten på infusionsposen efter 'EXP'.

Opbevares og transporteres nedfrosset i dampfasen af flydende nitrogen ≤ -150 °C. Optø ikke produktet, før det er klar til brug. Holdbarhed efter optøning: 1 time.

Må ikke nedfryses igen.

Brug ikke lægemidlet, hvis infusionsposen er beskadiget eller lækker.

Lokale retningslinjer for håndtering af affald af humant afledt materiale skal følges for ubrugt medicin eller affaldsmateriale.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Aucatzyl indeholder

Aktivt stof: obecabtagene autoleucel. Lægemidlet er pakket i 3 eller flere infusionsposer med et mål på i alt 410×10^6 anti-CD19 CAR-positive levedygtige T-celler for at muliggøre et opdelt doseringsregime.

Øvrige indholdsstoffer: dinatriumedetat, dimethylsulfoxid (DMSO), human albuminopløsning og fosfatbufferet saltvand (PBS), bestående af kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, dinatriumfosfat, kaliumklorid og vand til injektioner (se afsnit 2, Aucatzyl indeholder natrium, kalium og dimethylsulfoxid (DMSO)).

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede humane blodlegemer.

Udseende og pakningsstørrelser

Aucatzyl er en farveløs til svagt gul, meget opaliserende infusionsvæske, dispersion. Det leveres i 3 eller flere infusionsposer, der er individuelt pakket i en indpakning i en metalkassette. Metalkassetterne er pakket i en ModPak, som transporteres i en kryoboks.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Tyskland

Tlf.: 00800 0825 0829 (gratis telefonnummer, dette nummer er gyldigt i alle EU-lande)

Fremstiller

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”betingede omstændigheder”

Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Denne indlægsseddel findes på alle EU/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner (se produktresumé pkt. 6.6):

Aucatzyl er beregnet til autolog brug.

Behandlingen består af en delt dosis til infusion, der indeholder en dispersion af CD19 CAR-positive levedygtige T-celler i 3 eller flere infusionsposser.

Måldosis af Aucatzyl er 410×10^6 CD19 CAR-positive levedygtige T-celler, der leveres i 3 eller flere infusionsposser.

Behandlingsregimet består af en opdelt infusionsdosis, som skal administreres på dag 1 og dag 10 (± 2 dage):

- Dosisregimet bestemmes ud fra tumorbyrden vurderet ud fra procent blaster i knoglemarven i en prøve, der tages inden for 7 dage før start af lymfocytdepletering (se afsnittet nedenfor - 'Knoglemarvsvurdering').
- Se desuden udskriften for infusionscertifikatet (RfIC) og dosisplanlæggeren for de faktiske celletællinger og volumener, der skal infunderes, og for at vælge det relevante dosisregime.

Bekræft tilgængeligheden af Aucatzyl før start af det lymfodepleterende kemoterapiregime (se produktresumé pkt. 4.4). Produktionstiden (tid fra modtagelse af leukaferese til produktcertificering) er omkring 20 (interval: 17-43) dage.

Patienter skal vurderes klinisk igen inden administration af lymfodepleterende kemoterapi og Aucatzyl for at sikre, at patienten er egnet til behandling.

Modtagelse og opbevaring af Aucatzyl:

- Aucatzyl leveres direkte til det cellulære behandlingslaboratorium, der er forbundet med infusionscentret i en kryobeholder til dampfasen af flydende nitrogen (≤ -150 °C).
- Patientens identitet skal stemme overens med patientidentifikatorerne på Aucatzyl RfIC og infusionsposens etiket.
- **Bekræft patientens identitet på infusionsposerne med patientidentifikatorerne på kryobeholderen**, se figur 1. Kontakt Autolus på 00800 0825 0829, hvis der er uoverensstemmelser mellem etiketterne og patientidentifikatorerne.
- Når infusionsposen(erne) opbevares i metalkassetten(erne), overføres Aucatzyl til den lokale dampfase med kontrolleret adgang af flydende nitrogen til opbevaring ≤ -150 °C (indtil det er klart til optøning og administration).
- **Tid ud af dampfasens flydende nitrogenmiljø skal holdes på et absolut minimum for at undgå optøning af produktet før tid (det anbefales ikke at overskride 90 sekunder).**

Administration

Følg administrationsinstruktionerne nøje for at minimere doseringsfejl.

Udelukkende til autolog anvendelse. Patientens identitet skal stemme overens med patientidentifikatorerne på Aucatzyl-infusionsposen. Aucatzyl må ikke infunderes, hvis oplysningerne på den patientspecifikke etiket ikke svarer til den tilsigtede patient.

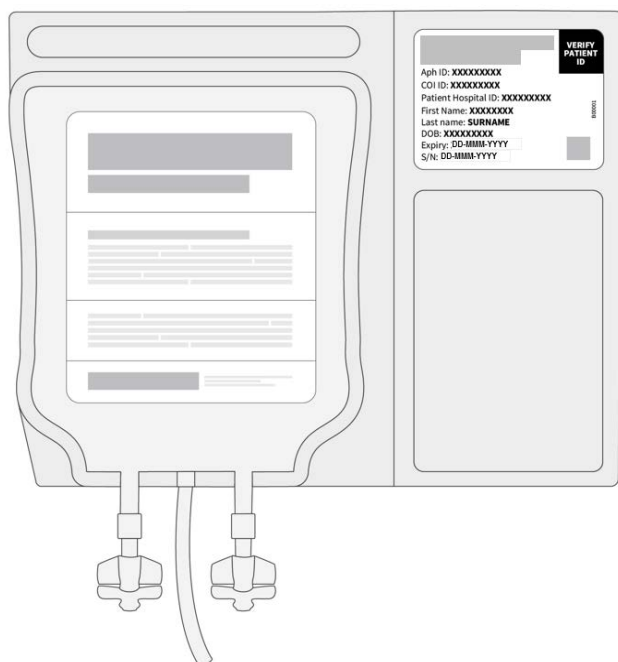
Klargøring af patienten til infusion med Aucatzyl

Knoglemarvsvurdering

En knoglemarvsvurdering skal være tilgængelig fra en vævsprøve udtaget ved biopsi og/eller aspiration, der er taget inden for 7 dage før påbegyndelsen af den lymfocytdepleterende kemoterapi. Knoglemarvsvurderingen vil blive brugt til at bestemme dosisregimet for Aucatzyl: Højt

tumorbyrderegime, hvis blastprocenten er $> 20\%$ eller lav tumorbyrderegime, hvis blastprocenten er $\leq 20\%$, se figur 2.

Figur 1: Patientspecifikke identifikatorer



Patientspecifik identifikator:

- Identifikationsnummer for aferese
- Identifikationsnummer for identitetskæde
- Patientens identifikationsnummer for hospitalet
- Patientnavn
- Patientens fødselsdato

Hvis resultaterne af knoglemarvsvurderingen er ufyldstgørende:

- Gentag biopsi eller aspirat (men kun én gang). BEMÆRK, at der kun må tages en gentagen biopsi eller aspirat før lymfodepleterende kemoterapi.
- Hvis resultaterne forbliver ufyldstgørende, skal du fortsætte med regimet med høj tumorbyrde (dvs. administration af 10×10^6 dosen på dag 1) i henhold til det Aucatzyl tumorbyrdejusterede opdelte dosisregime.

Figur 2: Tumorbyrde justeret opdelt dosisregime

Dosisregime med høj tumorbyrde

(knoglemarvsblast $> 20\%$ eller ufyldstgørende)

Dag 1	Dag 10 (± 2 dage)
10×10^6 dosis administreret via <i>sprøjte</i> *	100×10^6 dosis administreret via <i>drop</i> (infusionspose) ⁺ og 300×10^6 dosis administreret via <i>drop</i> ⁺

Dosisregime med lav tumorbyrde

(knoglemarvsblast $\leq 20\%$)

Dag 1	Dag 10 (± 2 dage)
100×10^6 dosis administreret via <i>drop</i> ⁺	10×10^6 dosis administreret via <i>sprøjte</i> * og 300×10^6 dosis administreret via <i>drop</i> ⁺

* Se RfIC for den nøjagtige mængde, der skal administreres via sprøjte. Konfigurationen af 10×10^6 CD19 CAR-positiv, levedygtig T-cellepose indeholder typisk en overfyldning, og der er det vigtigt kun at trække den angivne volumen tilbage.

+ 100×10^6 og 300×10^6 doserne vil blive suspenderet i en eller flere infusionsposer.

Bridging-behandling

Bridging-behandling kan overvejes i henhold til den ordinerende læges valg før infusion for at reducere tumorbyrden eller stabilisere sygdommen.

Forbehandling (lymfodepleterende kemoterapi)

- Bekræft tilgængeligheden af Aucatzyl inden start af lymfodepleterende kemoterapi. Produktionstiden (tid fra modtagelse af leukaferese til produktcertificering) er omkring 20 dage (interval: 17-43 dage).
- Administrér det lymfodepleterende kemoterapiregime før infusion af Aucatzyl: fludarabin (FLU) 30 mg/m²/dag intravenøst og cyclophosphamid (CY) 500 mg/m²/dag intravenøst. FLU og CY vil blive givet sammen i 2 dage og fludarabin alene på den tredje og fjerde dag (samlet dosis: FLU 120 mg/m²; CY 1.000 mg/m²). For dosisændringer af cyclophosphamid og fludarabin, se de tilsvarende produktresuméer for cyclophosphamid og fludarabin.
- Genbehandling med lymfodepleterende kemoterapi hos patienter, som ikke kunne få Aucatzyl-dosen på dag 1, som planlagt, kunne overvejes, hvis der var en forsinkelse af Aucatzyl-dosen på mere end 10 dage. Lymfocytdepleterende kemoterapi bør ikke gentages efter administration af den første dosis Aucatzyl. Infundér Aucatzyl 3 dage ($\pm$ 1 dag) efter afslutning af lymfodepleterende kemoterapi (dag 1), hvilket giver mulighed for mindst 48 timers udvaskning.

Behandlingen med Aucatzyl bør forsinkes hos visse patientgrupper med risiko. Genbehandling med lymfodepleterende kemoterapi hos patienter, som ikke kunne få Aucatzyl-dosen på dag 1, som planlagt, kunne overvejes, hvis der var en forsinkelse af Aucatzyl-dosen på mere end 10 dage. En udsættelse af anden del af den opdelte dosis kan være nødvendig for at håndtere toksiciteter.

Præmedicinering

- For at minimere risikoen for en infusionsreaktion, præmedicineres patienter med paracetamol (1.000 mg oralt) og diphenhydramin 12,5 til 25 mg intravenøst eller oralt (eller tilsvarende lægemidler) før infusion af Aucatzyl. Profylaktisk brug af systemiske kortikosteroider anbefales ikke.

Forberedelse af Aucatzyl

Før administration skal det bekræftes, at patientens identitet svarer til de unikke patientoplysninger på Aucatzyl-infusionsposen og RfIC'en, der vises i Autolus-planlægningsportalen, vil RfIC'en også blive angivet i kryobeholderen. Det samlede antal Aucatzyl-infusionsposer, der skal administreres, skal også bekræftes med patientspecifikke oplysninger om RfIC.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Aucatzyl skal transporteres inden for behandlingsstedet i lukkede, brudsikre, lækagesikre beholdere.

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Aucatzyl, skal træffe passende forholdsregler (bære handsker, beskyttelsesdragt og øjenværn) for at undgå potentiel overførsel af infektionssygdomme.

Klargøring før administration

- Opbevar infusionsposen(erne) i metalkassetten(erne) og overfør Aucatzyl til dampfasen med flydende nitrogen på stedet til opbevaring ≤ -150 °C (indtil det er klart til optøning og administration).
- **Tid ud af dampfasens flydende nitrogenmiljø skal holdes på et absolut minimum for at undgå optøning af produktet før tid (det anbefales ikke at overskride 90 sekunder).**

Planlægning før forberedelse af Aucatzyl

Patientbatch-specifik RfIC og doseringsplanlægger vil blive leveret i kryobeholderen og via skemaportalen.

Bekræft, at patientidentifikatorerne på RfIC og infusionsposer stemmer overens, figur 1.

1. Sørg for, at resultaterne af patientens knoglemarvsvurdering er tilgængelige (se produktresumé, pkt. 4.2, Knoglemarvsvurdering).

BEMÆRK: Patientens BM-blastvurderingsresultater vil blive brugt til at vælge det relevante doseringsregime: Højt dosisregime for tumorbyrde, hvis blastprocenten er $> 20\%$ eller ufyldestegørende eller lavt dosisregime for tumorbyrde, hvis blastprocenten er $\leq 20\%$, se figur 2.

2. Planlæggeren til Aucatzyl dosisplan, der følger med RfIC, hjælper med at bestemme det relevante dosisregime, der skal administreres på dag 1 (3 dage (± 1 dag) efter afslutning af lymfodepleterende kemoterapi) og dag 10 (± 2 dage). Notér følgende oplysninger på doseringskalenderen:
 - a. Blastprocenten fra patientens knoglemarvsvurdering.
 - b. Aucatzyl-posens serienummer(numre); antal af posetype påkrævet for hver dosis; og det angivne volumen, der skal administreres via sprøjte (for dosen på 10×10^6) transskriberet fra RfIC.
3. Udfyldelsen af Aucatzyl doseringsplanplanlæggeren vil vejlede den behandlende læge om antallet af poser og den respektive dosis, der kræves, og forberedelsen af Aucatzyl for dosen på dag 1 og dag 10 (± 2 dage). RfIC giver flere oplysninger og er placeret inden i kryobeholderens låg.

Overførsel og optøning

- Brug af den udfyldte dosisplanlægger til vejledningsoverførsel KUN de(n) kassette(r)/infusionspose(r), der kræves for den givne doseringsdag fra opbevaring af flydende nitrogen i dampfasen på stedet til en passende overførselsbeholder (dvs. en kryobeholder til dampfasen af flydende nitrogen, der opretholder temperaturen $\leq -150\text{ °C}$) til transport til poseoptøningsstedet.
- Overfør de nødvendige kassetter én efter én, og bekræft Aucatzyl-posens serienumre og patientidentifikatorer på hver infusionsposeetiket, se figur 1.
- **Tid ud af dampfasens flydende nitrogenmiljø skal holdes på et absolut minimum for at undgå optøning af produktet før tid (det anbefales ikke at overskride 90 sekunder).**
- Hvis der har været behov for mere end én infusionspose på en given doseringsdag, optøs én infusionspose ad gangen. Fjern IKKE efterfølgende poser fra opbevaring til dampfasen af flydende nitrogen ($\leq -150\text{ °C}$), før infusionen af den forrige pose er fuldført.
- Efterlad Aucatzyl-infusionsposen i dens indpakning, optø ved 37 °C med et vandbad eller en tør optøningsmetode, indtil der ikke er nogen synlige frosne klumper tilbage i posen. Hver pose skal masseres forsigtigt, indtil cellerne netop er optøet. Optøning af hver infusionspose mellem 2 og 8 minutter. Tages ud af vandbadet eller optøningsenheden umiddelbart efter, at optøningen er afsluttet. Fjern forsigtigt infusionsposen fra omslaget, og pas på at undgå beskadigelse af posen og portene.
- Bland forsigtigt posens indhold for at sprede klumper af cellemateriale og administrér straks til patienten.
- Optøede produkter må ikke nedfryses igen eller nedkøles.

Infusionsanvisninger

Aucatzyl er kun til autolog og intravenøs anvendelse. For præmedicinering og tilgængelighed af tocilizumab eller passende alternativ anti-IL-6 behandling (f.eks. siltuximab) se produktresumé pkt. 4.2.

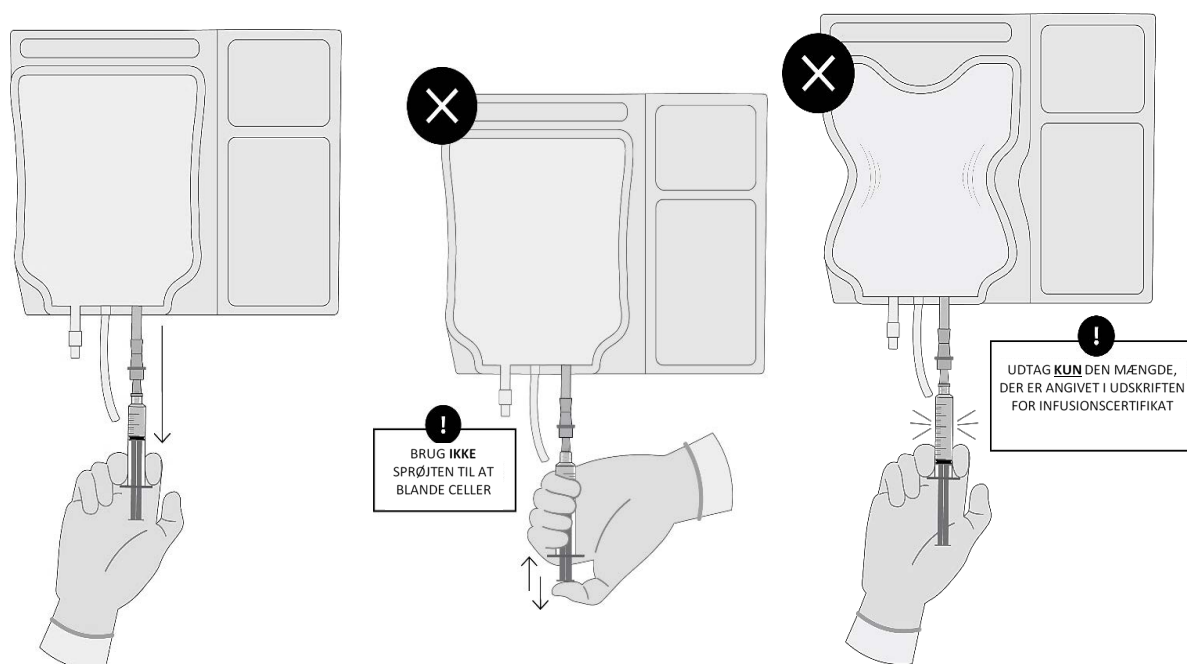
Patientens identitet skal stemme overens med patientidentifikatorerne på Aucatzyl frigivelsescertifikatet (RfIC) og infusionsposen.

Dosisindgift for 10×10^6 CD19 CAR-positive levedygtige T-celler (sprøjtebaseret infusion)

10×10^6 celledosen skal administreres via sprøjte, da dette er den eneste måde at indgive den mængde, der er angivet på RfIC, på. Tilbagetrækning af 10×10^6 -dosen i sprøjten skal udføres som følger:

- Klargør og administrér Aucatzyl ved hjælp af aseptisk teknik.
- Bland forsigtigt posens indhold for at sprede klumper af cellemateriale.
- **Det volumen, der skal administreres for 10×10^6 -dosen, er angivet på RfIC.**
- Brug den mindste Luer-lock-sprøjte, der er nødvendig (1, 3, 5 eller 10 ml) med en Luer-lock-posespids til at **trække den volumen op, der er angivet på RfIC.**
 - Anvend **IKKE** et leukodepleterende filter.
 - Brug **IKKE** sprøjten til at blande cellerne, se figur 3.

Figur 3: Vejledning til infusion af sprøjter for 10×10^6 - dosis



- Gennemskyl slangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvæske, opløsning før infusion.
- Når Aucatzyl er blevet trukket op i sprøjten, skal volumen verificeres og administreres som en intravenøs infusion (som et langsomt tryk på ca. 0,5 ml/minut) gennem en central veneslange (eller en stor perifer veneadgangsslange, der er egnet til blodprodukter).
- Fuldfør infusionen ved stuetemperatur inden for 60 minutter efter optøning, og skyl slangen med 60 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvæske, opløsning.
- Bortskaf eventuel ubrugt del af Aucatzyl (i henhold til lokale retningslinjer for biosikkerhed).

Dosisindgift for 100×10^6 og/eller 300×10^6 CD19 CAR-positive levedygtige T-celler

- Der henvises til RfIC og dosisplanlæggeren for følgende oplysninger:
 - o Volumen og det samlede antal CD19 CAR-positive, levedygtige T-celler indeholdt i hver infusionspose.
 - o Den dosis, der skal administreres på den givne doseringsdag, og det antal poser, der er nødvendigt for at levere den specificerede CD19 CAR-positive levedygtige T-celledosis.
 - o Hvis der er behov for mere end én pose, skal den efterfølgende pose først optøs, efter at den forrige pose er helt administreret.
- Gennemskyl slangen med 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid injektionsvæske, opløsning før infusion.
- Administrér Aucatzyl via en tyngdekrafts- eller peristaltisk pumpeassisteret intravenøs infusion gennem en central veneslange (eller en stor perifer veneadgangsslange, der er egnet til blodprodukter).
 - o **Anvend IKKE** et leukodepleterende filter.
 - o Der skal anvendes aseptiske teknikker ved udførelse af venepunktur (hvis relevant), tilspidsning af portene og gennem celleadministrationsprocessen.
 - o Bland forsigtigt posens indhold under infusion af Aucatzyl for at sprede celleklumper.
 - o Infunder hele indholdet af Aucatzyl-infusionsposen ved stuetemperatur inden for 60 minutter efter optøning ved hjælp af en tyngdekrafts- eller peristaltisk pumpe. Når hele indholdet af infusionsposen er infunderet, skylles posen med 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning, og derefter skylles slangeslangen med 60 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.
 - o Gentag trin 1-3 for eventuelle yderligere infusionsposer, der kræves på den givne doseringsdag. **Begynd ikke** optøning af den næste pose, før infusionen af den forrige pose er fuldført.

Overvågning

- Patienter skal overvåges dagligt i 14 dage efter den første infusion for tegn og symptomer på potentielle CRS, ICANS og andre toksiciteter.
- Monitoreringshyppighed efter de første 14 dage skal udføres efter lægens skøn og skal fortsættes i mindst 4 uger efter infusion.
- Instruér patienter i at forblive tæt på det kvalificerede behandlingscenter (inden for 2 timer efter rejse) i mindst 4 uger efter den første infusion.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

Ved utilsigtet eksponering skal de lokale retningslinjer for håndtering af humant materiale følges. Arbejdsflader og materialer, som potentielt har været i kontakt med Aucatzyl, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

Forholdsregler, der skal træffes i forbindelse med bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Aucatzyl (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt infektiøst affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer om håndtering af humant materiale.

BILAG IV

KONKLUSIONER VEDRØRENDE UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE UNDER BETINGEDE OMSTÆNDIGHEDER FREMLAGT AF DET EUROPÆISKE LÆGEMIDDELAGENTUR

Konklusioner fremlagt af Det Europæiske Lægemiddelagentur vedrørende:

- **Betinget markedsføringstilladelse**

Efter at have vurderet ansøgningen er CHMP af den opfattelse, at risk/benefit-forholdet er positivt for anbefaling af udstedelse af en betinget markedsføringstilladelse. Dette er beskrevet nærmere i den europæiske offentlige vurderingsrapport.