

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aucatzyl 410 × 10⁶ κύτταρα διασπορά προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 Γενική περιγραφή

Το Aucatzyl (ομπεκαμπταγένη αυτολευκέλη) είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν το οποίο περιέχει γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα T κύτταρα διαμολυσμένα *ex vivo* με τη χρήση ενός λεντικού φορέα, ο οποίος εκφράζει έναν αντι-CD19 χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR), ο οποίος αποτελείται από ένα μεταβλητό τμήμα αντισώματος αντί-CD19 μονής αλυσίδας προερχόμενο από ποντικούς συνδεδεμένο με τη συνδιεγερτική περιοχή 4-1BB και την περιοχή σηματοδότησης CD3-ζ.

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε ειδικός για κάθε ασθενή σάκκος έγχυσης του Aucatzyl περιέχει ομπεκαμπταγένη αυτολευκέλη σε συγκέντρωση εξαρτώμενη από την παρτίδα βιώσιμων CAR T κυττάρων. Το Aucatzyl περιέχει αυτόλογα T κύτταρα γενετικά τροποποιημένα που εκφράζουν αντι-CD19 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα. Το φαρμακευτικό προϊόν είναι συσκευασμένο σε 3 ή περισσότερους σάκκους έγχυσης που περιέχουν συνολικά κυτταρική διασπορά προς έγχυση συνολικής συνιστώμενης δόσης 410 × 10⁶ CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων τα οποία έχουν εναιωρηθεί σε διάλυμα κρυοσυντηρητικού μέσου. Το εύρος δόσης είναι 308 έως 513 × 10⁶ CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα.

Ο συνολικός όγκος της θεραπείας διαιρείται σε 3 ή περισσότερους σάκκους μεταβλητού όγκου που περιέχουν (10 + 100 + 300) × 10⁶ CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα, σύμφωνα με τη δοσολογία (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ποσοτικές πληροφορίες του φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των σάκκων έγχυσης (βλ. παράγραφο 6) που πρόκειται να χορηγηθούν, παρουσιάζονται στο πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC) και βρίσκονται μέσα στο καπάκι του κρυογονικού περιέκτη που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά του φαρμακευτικού προϊόντος.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 7,5% διμεθυλικό σουλφοξείδιο (DMSO), έως και 1.131 mg νατρίου και 39 mg καλίου ανά συνολική δόση (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπορά προς έγχυση.

Άχρωμη έως υποκίτρινη, πολύ οπαλίζουσα διασπορά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Aucatzyl ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών ηλικίας 26 ετών και άνω με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική (r/r) οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία πρόδρομων Β κυττάρων (B ALL).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Aucatzyl πρέπει να χορηγείται σε εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας από ιατρό με εμπειρία στη θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών και καταρτισμένο στη χορήγηση και τη διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με το φαρμακευτικό προϊόν.

Σε περίπτωση συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) πρέπει να είναι διαθέσιμη τουλάχιστον μία δόση τοσιλιζουμάμπης και εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης πριν από την έγχυση. Το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε επιπλέον δόσεις τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα 24 ωρών (βλ. παράγραφο 4.4). Στην εξαιρετική περίπτωση κατά την οποία η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη (π.χ. λόγω έλλειψης, η οποία είναι καταγεγραμμένη στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων), πρέπει να είναι διαθέσιμη πριν από την έγχυση κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία κατά της ιντερλευκίνης (IL)-6 (π.χ. σιλτουξιμάμπη) αντί της τοσιλιζουμάμπης για την αντιμετώπιση του CRS.

Δοσολογία

Το Aucatzyl προορίζεται για αυτόλογη και ενδοφλέβια χρήση μόνο (βλ. παράγραφο 4.4).

Η δόση-στόχος είναι 410×10^6 CD19 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα (εύρος: $308-513 \times 10^6$ CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα) που παρέχονται σε 3 ή περισσότερους σάκκους έγχυσης.

Το σχήμα θεραπείας αποτελείται από μια διαιρεμένη δόση που θα χορηγηθεί την ημέρα 1 και την ημέρα 10 (± 2 ημέρες). Το δοσολογικό σχήμα θα καθορίζεται από το φορτίο του όγκου που αξιολογείται από το ποσοστό βλαστών στον μυελό των οστών (BM) από δείγμα που λαμβάνεται εντός 7 ημερών πριν από την έναρξη της λεμφόλυσης (Εικόνα 1).

Το RfIC και το πρόγραμμα χρονοδιαγράμματος δόσεων (Παράρτημα IIIA), που βρίσκονται μέσα στο καπάκι του κρυογονικού περιέκτη, πρέπει να ακολουθούνται ως προς τους πραγματικούς αριθμούς κυττάρων και τους όγκους προς έγχυση και για την παροχή οδηγιών όσον αφορά το κατάλληλο δοσολογικό σχήμα.

Αξιολόγηση του μυελού των οστών

Πρέπει να είναι διαθέσιμη αξιολόγηση BM από δείγμα βιοψίας ή/και αναρρόφησης που έχει ληφθεί εντός 7 ημερών πριν από την έναρξη της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας. Η αξιολόγηση BM θα χρησιμοποιηθεί για να καθοριστεί το δοσολογικό σχήμα του Aucatzyl: Σχήμα για υψηλό φορτίο όγκου εάν το ποσοστό των βλαστών είναι $> 20\%$ ή σχήμα για χαμηλό φορτίο όγκου εάν το ποσοστό των βλαστών είναι $\leq 20\%$ (βλ. Εικόνα 1).

Εάν τα αποτελέσματα της αξιολόγησης BM είναι ασαφή, η βιοψία ή η αναρρόφηση πρέπει να επαναληφθεί (αλλά μόνο μία φορά). Επαναληπτική βιοψία ή αναρρόφηση θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο πριν από τη λεμφολυτική χημειοθεραπεία.

Εάν τα αποτελέσματα παραμένουν ασαφή, θα πρέπει να χορηγηθεί το σχήμα για υψηλό φορτίο όγκου (δηλ. χορήγηση δόσης 10×10^6 την ημέρα 1 σύμφωνα με την Εικόνα 1).

Εικόνα 1: Προσαρμοσμένο στο φορτίο όγκου σχήμα διαιρεμένης δόσης του Aucatzyl

Δοσολογικό σχήμα για υψηλό φορτίου όγκου
(βλάστες του μυελού των οστών > 20% ή ασαφές)

Ημέρα 1	Ημέρα 10 (± 2 ημέρες)
Δόση των 10×10^6 που χορηγείται μέσω σύριγγας*	Δόση των 100×10^6 που χορηγείται μέσω έγχυσης με σάκκο ⁺ και Δόση των 300×10^6 που χορηγείται μέσω έγχυσης με σάκκο ⁺

Δοσολογικό σχήμα για χαμηλό φορτίο όγκου
(βλάστες του μυελού των οστών ≤ 20%)

Ημέρα 1	Ημέρα 10 (± 2 ημέρες)
Δόση των 100×10^6 που χορηγείται μέσω έγχυσης με σάκκο ⁺	Δόση των 10×10^6 που χορηγείται μέσω σύριγγας* και Δόση των 300×10^6 που χορηγείται μέσω έγχυσης με σάκκο ⁺

*Ο ακριβής όγκος που θα χορηγηθεί μέσω σύριγγας αναφέρεται στο RfIC. Η διαμόρφωση του σάκκου που περιέχει 10×10^6 CD19 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα περιέχει υπερπλήρωση και, επομένως, είναι σημαντικό να αναρροφηθεί μόνο ο καθορισμένος όγκος.

⁺Οι δόσεις των 100×10^6 και των 300×10^6 θα εναιωρηθούν σε έναν ή περισσότερους σάκκους έγχυσης χωρίς υπερπλήρωση.

Θεραπεία γεφύρωσης

Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας γεφύρωσης κατ' επιλογή του συνταγογράφοντος πριν από την έγχυση για να μειωθεί το φορτίο του όγκου ή να σταθεροποιηθεί η νόσος (βλ. παράγραφο 5.1).

Προθεραπεία (λεμφολυτική χημειοθεραπεία)

Το σχήμα λεμφολυτικής χημειοθεραπείας πρέπει να χορηγείται πριν από την έγχυση του Aucatzyl: φλουδαραβίνη (FLU) 30 mg/m²/ημέρα ενδοφλεβίως και κυκλοφωσφαμίδη (CY) 500 mg/m²/ημέρα ενδοφλεβίως τις ημέρες -6 και -5, ακολουθούμενη από φλουδαραβίνη τις ημέρες -4 και -3 (συνολική δόση: FLU 120 mg/m², CY 1.000 mg/m²). Για τις τροποποιήσεις της δόσης της κυκλοφωσφαμίδης και της φλουδαραβίνης, βλ. τις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την κυκλοφωσφαμίδη και τη φλουδαραβίνη.

Θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανάληψης της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας για τους ασθενείς που δεν μπόρεσαν να λάβουν τη δόση του Aucatzyl την ημέρα 1 όπως είχε προγραμματιστεί, σε περίπτωση καθυστέρησης άνω των 10 ημερών στη χορήγηση της δόσης του Aucatzyl. Η λεμφολυτική χημειοθεραπεία δεν πρέπει να επαναληφθεί μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης του Aucatzyl.

Η έγχυση του Aucatzyl γίνεται 3 ημέρες (± 1 ημέρα) μετά την ολοκλήρωση της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας (ημέρα 1), επιτρέποντας μια περίοδο έκπλυσης τουλάχιστον 48 ωρών.

Η θεραπεία με Aucatzyl πρέπει να καθυστερήσει σε ορισμένες ομάδες ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.4). Μπορεί να χρειαστεί να καθυστερήσει η δεύτερη διαιρεμένη δόση για λόγους διαχείρισης των τοξικοτήτων.

Προθεραπευτική φαρμακευτική αγωγή

Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αντίδρασης κατά την έγχυση, συνιστάται οι ασθενείς να λαμβάνουν προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με παρακεταμόλη (1.000 mg από στόματος) και διφαινυδραμίνη 12,5 έως 25 mg ενδοφλεβίως ή από στόματος (ή ισοδύναμα φαρμακευτικά προϊόντα) περίπου 30 λεπτά πριν από την έγχυση του Aucatzyl.

Δεν συνιστάται η προφυλακτική χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών.

Λόγοι καθυστέρησης της θεραπείας

Καθυστερήστε τη θεραπεία με Aucatzyl εάν υπάρχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από προηγούμενες χημειοθεραπείες που δεν έχουν υποχωρήσει, εάν ο ασθενής παρουσιάζει βαριάς μορφής συνοδό λοίμωξη ή έχει ενεργό νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή. Εάν ο ασθενής χρειάζεται συμπληρωματικό οξυγόνο, το Aucatzyl θα πρέπει να εγχέεται μόνο εάν κρίνεται κατάλληλο, με βάση την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου από τον θεράποντα ιατρό.

Λόγοι καθυστέρησης της δεύτερης διαιρεμένης δόσης

Μπορεί να χρειαστεί να καθυστερήσουν οι δόσεις ή να διακοπεί η θεραπεία μετά την πρώτη διαιρεμένη δόση για λόγους διαχείρισης των ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1: Καθυστερήση της δόσης ή διακοπή - οδηγίες που προορίζονται για τη μείωση του κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαθμός ^a	Ενέργειες
		Δεύτερη διαιρεμένη δόση Ημέρα 10 (± 2 ημέρες)
Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) μετά την πρώτη διαιρεμένη δόση	Βαθμού 2	Εξετάστε το ενδεχόμενο αναβολής της έγχυσης του Aucatzyl έως την ημέρα 21 για να καταστεί δυνατή η υποχώρηση του CRS σε βαθμού 1 ή μικρότερου. Εάν το CRS επιμένει πέραν της ημέρας 21, μη χορηγήσετε τη δεύτερη δόση.
	Βαθμού ≥ 3	Διακόψτε τη θεραπεία.
Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα (ICANS) μετά την πρώτη διαιρεμένη δόση (βλ. παράγραφο 4.4)	Βαθμού 1	Εξετάστε το ενδεχόμενο αναβολής της έγχυσης του Aucatzyl έως την ημέρα 21 για να καταστεί δυνατή η πλήρης υποχώρηση του ICANS. Εάν το ICANS επιμένει πέραν της ημέρας 21, μη χορηγήσετε τη δεύτερη δόση.
	Βαθμού ≥ 2	Διακόψτε τη θεραπεία.
Πνευμονικές ή καρδιακές τοξικότητες μετά την πρώτη διαιρεμένη δόση ^{β, γ}	Βαθμού ≥ 3	Διακόψτε τη θεραπεία.
Βαριάς μορφής συνοδός λοίμωξη κατά τον χρόνο έγχυσης του Aucatzyl (μπορεί να επηρεάσει την πρώτη και τη δεύτερη δόση) (βλ. παράγραφο 4.4) ^β	Βαθμού ≥ 3	Εξετάστε το ενδεχόμενο αναβολής της έγχυσης του Aucatzyl έως και την ημέρα 21 έως ότου θεωρηθεί ελεγχόμενη η βαριάς μορφής συνοδός λοίμωξη. Εάν η βαριάς μορφής συνοδός λοίμωξη επιμένει πέραν της ημέρας 21, μη χορηγήσετε τη δεύτερη δόση.

Απαίτηση για συμπληρωματικό οξυγόνο (μπορεί να επηρεάσει την πρώτη και τη δεύτερη δόση) ^{β, γ}	Βαθμού ≥ 3	Εξετάστε το ενδεχόμενο αναβολής της θεραπείας με Aucatzyl έως την ημέρα 21 μόνο εάν το CRS έχει υποχωρήσει σε βαθμού 1 ή μικρότερου και το ICANS έχει υποχωρήσει πλήρως. Εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια επιμένει πέραν της ημέρας 21, μη χορηγήσετε τη δεύτερη δόση.
Άλλες κλινικά σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την πρώτη διαιρεμένη δόση ^β	Βαθμού ≥ 3	Εξετάστε το ενδεχόμενο αναβολής της έγχυσης του Aucatzyl έως την ημέρα 21 μόνο εάν το CRS έχει υποχωρήσει σε βαθμού 1 ή μικρότερου και το ICANS έχει υποχωρήσει πλήρως. Εάν η ανεπιθύμητη ενέργεια επιμένει πέραν της ημέρας 21, μη χορηγήσετε τη δεύτερη δόση.

^α Με βάση τα κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητα συμβάντα (CTCAE) έκδ. 5.0. Ο βαθμός 1 είναι ήπιας μορφής, ο βαθμός 2 είναι μέτριας μορφής, ο βαθμός 3 είναι βαριάς μορφής και ο βαθμός 4 είναι απειλητικός για τη ζωή. Προσαρμογή από τις οδηγίες θεραπείας «Διαχείριση των σχετιζόμενων με τα CAR T κύτταρα τοξικοτήτων» του Εθνικού ενιαίου δικτύου για την καταπολέμηση του καρκίνου (National Comprehensive Cancer Network), έκδ. 2.2024, και την ομόφωνη γνώμη της Αμερικανικής Εταιρείας Μεταμοσχεύσεων και Κυτταρικής Θεραπείας (ASTCT)/Αμερικανικής Εταιρείας Μεταμοσχεύσεων Αίματος και Μυελού των Οστών (ASBMT).

^β Χωρίς αναβολή της δεύτερης δόσης για συμβάντα βαθμού 1 ή βαθμού 2.

^γ Εάν ο κορεσμός O₂ είναι μικρότερος από 92% λόγω ιατρικών παθήσεων.

Παρακολούθηση

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται καθημερινά για 14 ημέρες μετά την πρώτη έγχυση για σημεία και συμπτώματα πιθανού CRS, συνδρόμου νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα (ICANS) και άλλων τοξικοτήτων (βλ. παράγραφο 4.4).

Η συχνότητα παρακολούθησης μετά τις πρώτες 14 ημέρες θα πρέπει να καθορίζεται κατά την κρίση του ιατρού και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά.

Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να παραμένουν κοντά στο εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας (χρόνος μετακίνησης έως 2 ώρες) για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την πρώτη έγχυση.

Ειδικόι πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Aucatzyl σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Aucatzyl προορίζεται για αυτόλογη και ενδοφλέβια χρήση μόνο.

Οι οδηγίες χορήγησης πρέπει να ακολουθούνται αυστηρά για να ελαχιστοποιηθούν τα σφάλματα χορήγησης της δόσης.

- Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται φίλτρο λευκαφαίρεσης. Το προϊόν δεν πρέπει να ακτινοβολείται.
- Το πρόγραμμα χρονοδιαγράμματος δόσεων του Aucatzyl (στο οποίο συμπληρώνονται το ποσοστό βλαστών στον BM του ασθενούς και τα δεδομένα από το RfIC) παρέχεται με το RfIC και συμβάλλει στον καθορισμό του κατάλληλου δοσολογικού σχήματος που θα χορηγηθεί την ημέρα 1 και την ημέρα 10 (± 2 ημέρες). Το RfIC και το πρόγραμμα χρονοδιαγράμματος δόσεων βρίσκονται μέσα στο καπάκι του κρυογονικού περιέκτη.
- Οι χρόνοι απόψυξης, μεταφοράς και έγχυσης του Aucatzyl πρέπει να είναι συντονισμένοι.
- Πρέπει να επιβεβαιωθεί ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά του ασθενούς πάνω στον σάκκο έγχυσης και στο RfIC. Μην κάνετε την έγχυση εάν οι πληροφορίες στην ειδική ανά ασθενή επισήμανση δεν συμφωνούν.
- Ο συνολικός αριθμός των σάκκων έγχυσης που θα χορηγηθούν πρέπει επίσης να επιβεβαιωθεί με τις ειδικές ανά ασθενή πληροφορίες στο RfIC, βλ. παράγραφο 6.6.
- Ο όγκος που θα χορηγηθεί για τη δόση των 10×10^6 καθορίζεται στο RfIC. Χρησιμοποιήστε τη μικρότερη σύριγγα με άκρο Luer lock που είναι απαραίτητη ανάλογα με τον όγκο χορήγησης δόσης που καθορίζεται στο RfIC.
- Εάν απαιτούνται περισσότεροι από ένας σάκκοι, οι επόμενοι σάκκοι πρέπει να αποψύχονται μόνο μετά την πλήρη χορήγηση του προηγούμενου σάκκου.
- Ολόκληρο το περιεχόμενο του σάκκου έγχυσης του Aucatzyl (100×10^6 και 300×10^6) πρέπει να εγχέεται σε θερμοκρασία δωματίου εντός 60 λεπτών από την απόψυξη (ρυθμός έγχυσης εντός 0,1 έως 27 ml/λεπτό) με χρήση αντλίας βαρύτητας ή περισταλτικής αντλίας.

Χορήγηση της δόσης των 10×10^6 CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων (έγχυση με σύριγγα)

Η δόση των 10×10^6 κυττάρων πρέπει να χορηγείται μέσω σύριγγας, καθώς αυτός είναι ο μόνος τρόπος χορήγησης του όγκου που καθορίζεται στο RfIC. Η αναρρόφηση της δόσης των 10×10^6 κυττάρων στη σύριγγα θα πρέπει να πραγματοποιείται ως εξής:

- Προετοιμάστε και χορηγήστε το Aucatzyl με χρήση άσηπτης τεχνικής φορώντας γάντια, προστατευτικό ρουχισμό και μέσα προστασίας ματιών για την αποφυγή πιθανής μετάδοσης λοιμωδών νόσων.
- Αναμίξτε απαλά το περιεχόμενο του σάκκου για τη διασπορά συγκριμάτων κυτταρικού υλικού.
- **Ο όγκος που θα χορηγηθεί για τη δόση των 10×10^6 καθορίζεται στο RfIC.**
- Χρησιμοποιήστε τη μικρότερη σύριγγα με άκρο Luer lock που είναι απαραίτητη (1, 3, 5 ή 10 ml) με ακίδα σάκκου Luer lock (ή ισοδύναμη) για να αναρροφήσετε τον όγκο που καθορίζεται στο RfIC.
 - ο ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.
 - ο ΜΗ χρησιμοποιείτε τη σύριγγα για την ανάμιξη κυττάρων.
- Πραγματοποιήστε αρχική πλήρωση της σωλήνωσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) πριν από την έγχυση.
- Μόλις το Aucatzyl αναρροφηθεί στη σύριγγα, επαληθεύστε τον όγκο και χορηγήστε ως ενδοφλέβια έγχυση (ως αργή ώθηση περίπου 0,5 ml/λεπτό) μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής (ή γραμμής πρόσβασης σε μεγάλη περιφερική φλέβα κατάλληλης για προϊόντα αίματος).
- Ολοκληρώστε την έγχυση σε θερμοκρασία δωματίου εντός 60 λεπτών από την απόψυξη και εκπλύνετε τη γραμμή της σωλήνωσης με 60 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
- Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα του Aucatzyl σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες.

Χορήγηση της δόσης των 100×10^6 ή/και 300×10^6 CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων

- Ανατρέξτε στο RfIC για τις ακόλουθες λεπτομέρειες:
 - ο Τον όγκο και τον συνολικό αριθμό των CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων που περιέχονται σε κάθε σάκκο έγχυσης.
 - ο Ανάλογα με τη διαμόρφωση του σάκκου έγχυσης και το φορτίο της νόσου του ασθενούς, η δόση μπορεί να εναιωρηθεί σε έναν ή περισσότερους σάκκους έγχυσης που θα χορηγηθούν την ημέρα 1 ή την ημέρα 10. Ανατρέξτε στο RfIC και στο πρόγραμμα

χρονοδιαγράμματος δόσεων για τη δόση που θα χορηγηθεί τη συγκεκριμένη ημέρα χορήγησης της δόσης και τον αριθμό των σάκκων που απαιτούνται για τη χορήγηση της καθορισμένης δόσης των CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων. Εάν απαιτούνται περισσότεροι από ένας σάκκοι, αποψύξτε τον επόμενο σάκκο μόνο μετά την πλήρη χορήγηση του προηγούμενου σάκκου.

- Πραγματοποιήστε αρχική πλήρωση της σωλήνωσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) πριν από την έγχυση.
- Χορηγήστε το Aucatzyl μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης με τη βοήθεια αντλίας βαρύτητας ή περισταλτικής αντλίας μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής (ή γραμμής πρόσβασης σε μεγάλη περιφερική φλέβα κατάλληλης για προϊόντα αίματος).
 - ο **ΜΗ** χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.
 - ο Πρέπει να εφαρμόζονται άσπτες τεχνικές κατά την πραγματοποίηση φλεβοπαρακέντησης (κατά περίπτωση), τη διάτρηση των θυρών με την ακίδα και κατά τη διάρκεια της διαδικασίας χορήγησης των κυττάρων.
- Αναμίξτε απαλά το περιεχόμενο του σάκκου κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Aucatzyl για τη διασπορά συγκριμάτων κυττάρων.
- Εγχύστε ολόκληρο το περιεχόμενο του σάκκου έγχυσης του Aucatzyl σε θερμοκρασία δωματίου εντός 60 λεπτών από την απόψυξη με χρήση αντλίας βαρύτητας ή περισταλτικής αντλίας.
 - ο Μετά την έγχυση ολόκληρου του περιεχομένου του σάκκου έγχυσης, εκπλύνετε τον σάκκο με 30 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) και κατόπιν εκπλύνετε τη γραμμή σωλήνωσης με 60 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
 - ο Επαναλάβετε τα βήματα 1-3 για τυχόν επιπλέον σάκκους έγχυσης που απαιτούνται τη συγκεκριμένη ημέρα χορήγησης της δόσης. **ΜΗΝ** ξεκινήσετε την απόψυξη του επόμενου σάκκου έως ότου ολοκληρωθεί η έγχυση του προηγούμενου σάκκου.

Για οδηγίες σχετικά με τον προγραμματισμό, την προετοιμασία, τη χορήγηση και τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης και την απόρριψη του Aucatzyl, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι αντενδείξεις της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Πρέπει να ισχύουν οι απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας με βάση τα κύτταρα. Προκειμένου να διασφαλιστεί η ιχνηλασιμότητα, το όνομα του προϊόντος, ο αριθμός παρτίδας και το όνομα του υπό θεραπεία ασθενούς πρέπει να τηρούνται για ένα διάστημα 30 ετών μετά την ημερομηνία λήξης του προϊόντος.

Αυτόλογη χρήση

Το Aucatzyl προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση και δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγείται σε άλλους ασθενείς. Το Aucatzyl δεν πρέπει να χορηγείται εάν οι πληροφορίες στις ετικέτες του προϊόντος και στο RfIC δεν αντιστοιχούν στην ταυτότητα του ασθενούς.

Γενικές πληροφορίες

Η διαθεσιμότητα του Aucatzyl πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται κλινικά πριν από τη χορήγηση της λεμφολυτικής

χημειοθεραπείας και του Aucatzyl για να διασφαλιστεί ότι δεν συντρέχουν λόγοι καθυστέρησης της θεραπείας.

Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι προειδοποιήσεις και οι προφυλάξεις σχετικά με τη λεμφολυτική χημειοθεραπεία.

Λόγοι καθυστέρησης ή διακοπής της θεραπείας

Το Aucatzyl δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με κλινικά σημαντικές ενεργές συστηματικές λοιμώξεις, παρουσία σημαντικών ζητημάτων ασφάλειας μετά από λεμφολυτική χημειοθεραπεία ή σε ασθενείς που χρειάζονται συμπληρωματικό οξυγόνο για τη θεραπεία της ιατρικής τους πάθησης (ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2).

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)

Αναφέρθηκε CRS μετά από θεραπεία με Aucatzyl (βλ. παράγραφο 4.8). Το CRS είναι πιθανότερο να εμφανιστεί σε ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου. Το CRS μπορεί να εμφανιστεί έως και 23 ημέρες μετά την έγχυση. Έχουν αναφερθεί βαριάς μορφής ανεπιθύμητες ενέργειες μετά από έγχυση του Aucatzyl. Σε γενικές γραμμές, το CRS μετά από θεραπεία με CAR T μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή.

Θα πρέπει να δίνεται στους ασθενείς η συμβουλή να αναζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα CRS ανά πάσα στιγμή.

Με το πρώτο σημείο του CRS, ο ασθενής θα πρέπει να αξιολογηθεί εγκαίρως για νοσηλεία και για διαχείριση σύμφωνα με τις οδηγίες του Πίνακα 2 και για τη χορήγηση υποστηρικτικής φροντίδας. Η χρήση παραγόντων μυελοειδούς ανάπτυξης, όπως ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF) ή ο παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF) θα πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια του CRS, δεδομένης της πιθανότητας επιδείνωσης των συμπτωμάτων του CRS.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται καθημερινά για 14 ημέρες μετά την πρώτη έγχυση για σημεία και συμπτώματα πιθανού CRS. Οι πιο συχνές εκδηλώσεις του CRS περιλάμβαναν πυρετό, υπόταση και υποξία. Η συχνότητα παρακολούθησης μετά τις πρώτες 14 ημέρες θα πρέπει να καθορίζεται κατά την κρίση του ιατρού και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση. (βλ. παράγραφο 4.2).

Η διαχείριση του CRS θα πρέπει να γίνεται με βάση την κλινική εικόνα του ασθενούς και σύμφωνα με τις οδηγίες βαθμολόγησης και διαχείρισης του CRS που παρέχονται στον Πίνακα 2. Με το πρώτο σημείο του CRS, θα πρέπει να ξεκινά θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη ή τοσιλιζουμάμπη και κορτικοστεροειδή.

Βεβαιωθείτε ότι υπάρχει 24ωρη άμεση πρόσβαση στην τοσιλιζουμάμπη για κάθε ασθενή πριν από την έγχυση του Aucatzyl. Στην εξαιρετική περίπτωση κατά την οποία η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη, πριν από την έγχυση πρέπει να είναι διαθέσιμη κατάλληλη εναλλακτική αντι-IL-6 θεραπεία (π.χ. σιλτουξιμάμπη) για την αντιμετώπιση του CRS.

Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αξιολόγησης για αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττωση (HLH)/σύνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων (MAS) σε ασθενείς με βαριάς μορφής ή μη ανταποκρινόμενο CRS.

Θα πρέπει να διασφαλίζεται ότι τυχόν συνεχιζόμενο CRS βαθμού > 2 υποχωρεί σε βαθμού 1 ή μικρότερου πριν από την έναρξη της δεύτερης διαιρεμένης έγχυσης/δόσης.

Πίνακας 2: Οδηγίες βαθμολόγησης και διαχείρισης CRS

Βαθμός CRS^α	Αντι-IL-6 θεραπεία^β	Κορτικοστεροειδή^γ
Βαθμού 1 Πυρετός ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).	Επί παρατεταμένου CRS (> 3 ημέρες) σε ασθενείς ή σε άτομα με σημαντικά συμπτώματα, συννοσηρότητες ή/και ηλικιωμένους, χορηγήστε 1 δόση τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg ενδοφλεβίως σε διάστημα 1 ώρας (να μην υπερβαίνει τα 800 mg).	Δ/Ε
Βαθμού 2 Πυρετός με υπόταση που δεν απαιτεί αγγειοσπαστικά ή/και Υποξία που απαιτεί χαμηλής ροής ρινική κάνουλα ή ελεύθερη παροχή χωρίς σύνδεση.	Τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg ενδοφλεβίως σε διάστημα 1 ώρας (να μην υπερβαίνει τα 800 mg/δόση). Επαναλάβετε την τοσιλιζουμάμπη εάν δεν υπάρχει βελτίωση. Μη χορηγείτε περισσότερες από 3 δόσεις σε 24 ώρες, με μέγιστο αριθμό δόσεων τις 4 συνολικά. Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη $\pm$ κορτικοστεροειδή, μπορεί να προστεθεί σιλτουξιμάμπη.	Επί εμμένουσας ανθεκτικής υπότασης μετά από 1-2 δόσεις αντι-IL-6 θεραπείας: εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης δεξαμεθαζόνης 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 12-24 ώρες.
Βαθμού 3 Πυρετός με υπόταση που απαιτεί αγγειοσπαστικό με ή χωρίς αγγειοπιεσίνη, ή/και Υποξία που απαιτεί οξυγόνο μέσω υψηλής ροής ρινικής κάνουλας, μάσκας προσώπου, μάσκας μη επανεισπνοής ή μάσκας Venturi.	Τοσιλιζουμάμπη για βαθμού 2 ^γ , εάν η μέγιστη δόση δεν έχει επιτευχθεί εντός χρονικού διαστήματος 24 ωρών.	Δεξαμεθαζόνη 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6-12 ώρες. Σε περίπτωση ανθεκτικής μορφής, διαχειριστείτε ως βαθμού 4.
Βαθμού 4 Πυρετός με υπόταση που απαιτεί πολλαπλά αγγειοσπαστικά (εκτός από αγγειοπιεσίνη), ή/και Υποξία που απαιτεί θετική πίεση (π.χ. CPAP, BiPAP, διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό).	Τοσιλιζουμάμπη για βαθμού 2 ^γ , εάν η μέγιστη δόση δεν έχει επιτευχθεί εντός χρονικού διαστήματος 24 ωρών.	Δεξαμεθαζόνη 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες. Σε περίπτωση ανθεκτικής μορφής, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης 3 δόσεων μεθυλπρεδνιζολόνης 1.000 mg ενδοφλεβίως. Σε περίπτωση ανθεκτικής μορφής, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης δόσης κάθε 12 ώρες.

BiPAP = θετική πίεση αεραγωγών δύο επιπέδων, CPAP = συνεχής θετική πίεση αεραγωγού, CRS = σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών, CTCAE = κοινά κριτήρια ορολογίας για ανεπιθύμητα συμβάντα, IL = ιντερλευκίνη, Δ/Ε = δεν εφαρμόζεται, NCI = Εθνικό Αντικαρκινικό Ινστιτούτο των ΗΠΑ.

^α Βάσει της ομόφωνης βαθμολόγησης των ASTCT/ASBMT = Αμερικανική Εταιρεία Μεταμοσχεύσεων και Κυτταρικής Θεραπείας/Αμερικανική Εταιρεία Μεταμοσχεύσεων Αίματος και Μυελού των Οστών και των NCI CTCAE Έκδοση 5.0.

^β Βλ. πληροφορίες συνταγογράφησης για κάθε παράγοντα.

^γ Μετά από κάθε δόση, αξιολογήστε την ανάγκη για επόμενη χορήγηση δόσης.

Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα (ICANS)

Βαριάς μορφής, απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες, γνωστές και ως ICANS, έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Auctatzyl (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα του ICANS και θα πρέπει να τους δίνεται η συμβουλή να αναζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα νευροτοξικότητας ανά πάσα στιγμή. Τα παροδικά νευρολογικά συμπτώματα μπορεί να είναι ετερογενή και να περιλαμβάνουν εγκεφαλοπάθεια, αφασία, λήθαργο, κεφαλαλγία, τρόμο, αταξία, διαταραχή ύπνου, άγχος, διέγερση και σημεία ψύχωσης. Οι σοβαρές αντιδράσεις περιλαμβάνουν επιληπτικές κρίσεις και καταστολή του επιπέδου συνείδησης.

Αποκλείστε άλλες αιτίες νευρολογικών σημείων ή συμπτωμάτων. Να είστε προσεκτικοί κατά τη συνταγογράφηση φαρμακευτικών προϊόντων που μπορεί να προκαλέσουν καταστολή του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), εκτός από την αντισπασμωδική θεραπεία, η διαχείριση της οποίας θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με το ICANS στον Πίνακα 3. Διενεργήστε ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (HEG) για επιληπτική δραστηριότητα επί νευροτοξικότητας $\geq$ βαθμού 2.

Εάν υπάρχει υποψία ταυτόχρονου CRS κατά τη διάρκεια του συμβάντος ICANS, πρέπει να χορηγηθούν οι ακόλουθες θεραπείες:

- Κορτικοστεροειδή σύμφωνα με την πιο επιθετική παρέμβαση με βάση τους βαθμούς του CRS και του ICANS στον Πίνακα 2 και στον Πίνακα 3.
- Τοσιλιζουμάμπη ανάλογα με τον βαθμό του CRS στον Πίνακα 2.
- Αντιεπιληπτική θεραπεία ανάλογα με το ICANS στον Πίνακα 3.

Εάν υπάρχει υποψία για ICANS, θα πρέπει να διενεργείται νευρολογική αξιολόγηση και βαθμολόγηση τουλάχιστον δύο φορές την ημέρα, για να συμπεριληφθούν η γνωστική αξιολόγηση και η κινητική αδυναμία. Θα πρέπει να παρέχεται γνωμάτευση από νευρολόγο με το πρώτο σημείο νευροτοξικότητας, καθώς και απεικόνιση MRI με και χωρίς σκιαγραφικό [ή CT εγκεφάλου, εάν δεν είναι εφικτή η MRI] επί νευροτοξικότητας $\geq$ βαθμού 2.

Εάν υπάρχει υποψία για ICANS, διαχειριστείτε σύμφωνα με τις συστάσεις του Πίνακα 3. Η ενδοφλέβια ενυδάτωση συνιστάται στους ασθενείς ως προφύλαξη από αναρρόφηση. Παρέχετε υποστηρικτική αγωγή στο πλαίσιο εντατικής θεραπείας για βαριάς μορφής ή απειλητικές για τη ζωή νευρολογικές τοξικότητες.

Θα πρέπει να παρέχεται κατάλληλη θεραπευτική αγωγή και να διασφαλίζεται η υποχώρηση κάθε συνεχιζόμενου ICANS βαθμού > 1 πριν από την έναρξη της δεύτερης διαιρεμένης έγχυσης/δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Πίνακας 3: Οδηγίες βαθμολόγησης και διαχείρισης ανεπιθύμητων ενεργειών του ICANS (όλοι οι βαθμοί)

Βαθμός ICANS ^a	Ταυτόχρονο CRS	Χωρίς ταυτόχρονο CRS
Βαθμού 1 Βαθμολογία ICE ^b : 7-9 χωρίς καταστολή επιπέδου συνείδησης.	Τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg ενδοφλεβίως σε διάστημα 1 ώρας (να μην υπερβαίνει τα 800 mg). ^γ	• Υποστηρικτική φροντίδα.
Βαθμού 2 Βαθμολογία ICE ^b : 3-6 ή/και ήπια υπνηλία, αφυπνίζεται από φωνή.	Τοσιλιζουμάμπη για βαθμό 1 ^γ , Πρόσθετη θεραπεία, βλ.	• Υποστηρικτική φροντίδα. • 1 δόση δεξαμεθαζόνης των 10 mg ενδοφλεβίως και επαναξιολογήστε. Μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε 6-

	στήλη «Χωρίς ταυτόχρονο CRS». Εξετάστε το ενδεχόμενο μεταφοράς του ασθενούς στη ΜΕΘ εάν η νευροτοξικότητα συσχετίζεται με CRS βαθμού ≥ 2.	12 ώρες, εάν δεν υπάρχει βελτίωση. Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης αντιεπιληπτικής θεραπείας (π.χ. λεβετιρακετάμη) για προφύλαξη από επιληπτικές κρίσεις.
Βαθμού 3 Βαθμολογία ICE^β: 0-2 ή/και Καταστολή επιπέδου συνείδησης, αφυπνίζεται μόνο με απτικό ερέθισμα ή/και Κάθε κλινική επιληπτική κρίση, εστιακή ή γενικευμένη, που υποχωρεί ταχέως ή επιληπτικές κρίσεις χωρίς σπασμούς στο ΗΕΓ που υποχωρούν με παρέμβαση. ή/και Εστιακό ή εντοπισμένο οίδημα κατά τη νευροαπεικόνιση.	Τοσιλιζουμάμπη για βαθμό 1.^γ Πρόσθετη θεραπεία, βλ. στήλη «Χωρίς ταυτόχρονο CRS».	- Συνιστάται φροντίδα στη ΜΕΘ. - Δεξαμεθαζόνη 10 mg ενδοφλεβίως κάθε 6 ώρες ή μεθυλπρεδνιζολόνη 1 mg/kg ενδοφλεβίως κάθε 12 ώρες. - Εξετάστε το ενδεχόμενο επανάλησης της νευροαπεικόνισης (CT ή MRI) κάθε 2-3 ημέρες, εάν ο ασθενής παρουσιάζει εμμένονσα νευροτοξικότητα Βαθμού ≥ 3. - Εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης αντιεπιληπτικής θεραπείας (π.χ. λεβετιρακετάμη) για προφύλαξη από επιληπτικές κρίσεις.
Βαθμού 4 Βαθμολογία ICE ^β: 0 (ο ασθενής δεν αντιδρά σε ερεθίσματα και δεν είναι ικανός να υποβληθεί σε αξιολόγηση ICE) ή/και Λήθαργος ή κώμα ή/και Απειλητική για τη ζωή παρατεταμένη επιληπτική κρίση (≥ 5 λεπτά) ή επαναλαμβανόμενες κλινικές ή ηλεκτρικές επιληπτικές κρίσεις χωρίς επιστροφή στην αρχική κατάσταση ενδιάμεσως ή/και Διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα κατά τη νευροαπεικόνιση, στάσεις απεγκεφαλισμού ή αποφλοίωσης ή οίδημα οπτικής θηλής, παράλυση κρανιακού νεύρου VI ή τριάδα του Cushing.	Τοσιλιζουμάμπη για βαθμό 1.^γ Πρόσθετη θεραπεία, βλ. στήλη «Χωρίς ταυτόχρονο CRS».	- Φροντίδα σε ΜΕΘ, εξετάστε το ενδεχόμενο μηχανικού αερισμού για την προστασία των αεραγωγών. - Στεροειδή υψηλής δόσης. - Εξετάστε το ενδεχόμενο επανάλησης της νευροαπεικόνισης (CT ή MRI) κάθε 2-3 ημέρες, εάν ο ασθενής παρουσιάζει εμμένονσα νευροτοξικότητα βαθμού ≥ 3. - Αντιμετωπίστε την επιληπτική κατάσταση με σπασμούς σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος.

ASTCT = Αμερικανική Εταιρεία Μεταμοσχεύσεων και Κυτταρικής Θεραπείας,

ASBMT = Αμερικανική Εταιρεία Μεταμοσχεύσεων Αίματος και Μυελού των Οστών,

CAT = χιμαιρικός αντιγονικός υποδοχέας, CRS = σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών,

CT = αξονική τομογραφία, ICE = σχετιζόμενη με ανοσοδραστικά κύτταρα εγκεφαλοπάθεια, ΗΕΓ = ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ICANS = σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα, ICP = ενδοκρανιακή πίεση, ΜΕΘ = μονάδα εντατικής θεραπείας, IL = ιντερλευκίνη, IV = ενδοφλέβια, MRI = μαγνητική τομογραφία, NCCN = Εθνικό ενιαίο δίκτυο για την καταπολέμηση του καρκίνου.

^α Προσαρμογή από την ομόφωνη γνώμη των ASTCT/ASBMT για το ICANS και τις κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN έκδ.1.2025 για τη διαχείριση των σχετιζόμενων με τα CAR T κύτταρα τοξικοτήτων. Ο βαθμός του ICANS καθορίζεται με βάση το βαρύτερο συμβάν (βαθμολογία ICE, επίπεδο συνείδησης, επιληπτική κρίση, κινητικά ευρήματα, αυξημένη ICP/εγκεφαλικό οίδημα) που δεν αποδίδεται σε καμία άλλη αιτία.

^β Η καταστολή του επιπέδου συνείδησης δεν πρέπει να αποδίδεται σε καμία άλλη αιτία (π.χ. χωρίς κατασταλτικό φαρμακευτικό προϊόν).

^γ Επαναλαμβάνετε την τοσιλιζουμάμπη κάθε 8 ώρες, όπως απαιτείται, εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση στη χορήγηση IV υγρών ή στην αύξηση του συμπληρωματικού οξυγόνου. Περιορίστε τον αριθμό των δόσεων στις 3 δόσεις κατά μέγιστο για χρονικό διάστημα 24 ωρών, με μέγιστο συνολικό αριθμό 4 δόσεων. Σε περίπτωση μη διαθεσιμότητας της τοσιλιζουμάμπης, πρέπει να χορηγηθεί κατάλληλη εναλλακτική αντι-IL-6 θεραπεία (π.χ. σιλτουξιμάμπη).

Παρατεταμένες κυτταροπενίες

Στη μελέτη FELIX, μετά την έγχυση του Aucatzyl παρατηρήθηκαν πολύ συχνά παρατεταμένες κυτταροπενίες βαθμού 3 ή υψηλότερου, οι οποίες περιλάμβαναν θρομβοπενία και ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν κυτταροπενίες για αρκετές εβδομάδες μετά τη λεμφολυτική χημειοθεραπεία και την έγχυση του Aucatzyl. Η πλειονότητα των ασθενών που εμφάνισαν κυτταροπενίες βαθμού 3 τον μήνα 1 μετά τη θεραπεία με Aucatzyl, αυτές υποχώρησαν σε βαθμού 2 ή μικρότερου τον μήνα 3.

Οι αιματολογικές εξετάσεις των ασθενών πρέπει να παρακολουθούνται μετά την έγχυση του Aucatzyl. Η διαχείριση των παρατεταμένων κυτταροπενιών θα πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος.

Βαριάς μορφής λοιμώξεις

Το Aucatzyl δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με κλινικά σημαντικές ενεργές συστηματικές λοιμώξεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση του Aucatzyl και να λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία. Θα πρέπει να παρέχεται κατάλληλη προφυλακτική και θεραπευτική αγωγή για λοιμώξεις (βλ. παράγραφο 4.2) και να διασφαλίζεται η πλήρης υποχώρηση της βαριάς μορφής συνοδού λοίμωξης πριν από την έναρξη της δεύτερης δόσης.

Βαριάς μορφής λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων απειλητικών για τη ζωή ή θανατηφόρων λοιμώξεων, εμφανίστηκαν σε ασθενείς μετά τη λήψη του Aucatzyl. Εμπύρετη ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή υψηλότερου παρατηρήθηκε σε ασθενείς μετά την έγχυση του Aucatzyl (βλ. παράγραφο 4.8) και ενδέχεται να είναι ταυτόχρονη με CRS. Στην περίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας, η λοίμωξη πρέπει να αξιολογείται και να αντιμετωπίζεται με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, υγρά και άλλη υποστηρικτική φροντίδα, όπως ενδείκνυται ιατρικά.

Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, έχουν αναφερθεί απειλητικές για τη ζωή και θανατηφόρες ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων διάσπαρτων μυκητιάσεων και επανενεργοποίησης ιών (π.χ. HHV-6). Το ενδεχόμενο αυτών των λοιμώξεων θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με νευρολογικά συμβάντα και πρέπει να πραγματοποιούνται οι κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις.

Επανενεργοποίηση ιών

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που στοχεύουν στα Β κύτταρα μπορεί να παρουσιαστεί επανενεργοποίηση ιών, π.χ. του HBV, η οποία ενδέχεται να οδηγήσει σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο.

Υπογαμμασφαιριναιμία

Η υπογαμμασφαιριναιμία προκαλείται από απλασία των B κυττάρων και έχει παρατηρηθεί ως συνέπεια της λεμφόλυσης των φυσιολογικών B κυττάρων εξαιτίας της θεραπείας με CD19 CAR T. Υπογαμμασφαιριναιμία αναφέρθηκε σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Aucatzyl (βλ. παράγραφο 4.8).

Η υπογαμμασφαιριναιμία δημιουργεί στους ασθενείς προδιάθεση για μεγαλύτερη ευαισθησία στις λοιμώξεις. Μετά τη θεραπεία με Aucatzyl, τα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται και να γίνεται διαχείριση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος, συμπεριλαμβανομένων των προφυλάξεων κατά λοιμώξεων, των αντιβιοτικών ή της αντιιικής προφύλαξης και της υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης.

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκύττωση και σύνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων

Αναφέρθηκε HLH/σύνδρομο MAS μετά τη θεραπεία με Aucatzyl (βλ. παράγραφο 4.8). Η θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τα πρότυπα του ιδρύματος.

Προηγούμενη μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων (GvHD)

Δεν συνιστάται η λήψη του Aucatzyl από τους ασθενείς εντός 3 μηνών μετά από αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT) λόγω του κινδύνου επιδείνωσης της GvHD από το Aucatzyl.

Η λευκαφαίρεση για την παρασκευή του Aucatzyl πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον 3 μήνες μετά από αλλογενή HSCT.

Δευτεροπαθείς κακοήθειες συμπεριλαμβανομένης της προέλευσης από T κύτταρα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Aucatzyl ενδέχεται να αναπτύξουν δευτεροπαθείς κακοήθειες. Έχουν αναφερθεί κακοήθειες T κυττάρων μετά από θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών με αγωγή CAR T κυττάρων που στοχεύει το αντιγόνο ωρίμανσης B κυττάρων (BCMA) ή το CD19. Κακοήθειες T κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των CAR-θετικών κακοηθειών, έχουν αναφερθεί εντός εβδομάδων και έως και αρκετά έτη μετά τη χορήγηση αγωγής με CAR T κύτταρα που στοχεύει το CD19 ή το BCMA. Υπήρξαν θανατηφόρες εκβάσεις.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται εφ' όρου ζωής για σημεία δευτεροπαθών κακοηθειών. Σε περίπτωση εμφάνισης δευτεροπαθούς κακοήθειας, επικοινωνήστε με την εταιρεία για να λάβετε οδηγίες σχετικά με τη συλλογή δειγμάτων του ασθενούς για εξέταση.

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)

Στη δοκιμή FELIX έχει παρατηρηθεί TLS, το οποίο ενδέχεται να είναι βαριάς μορφής. Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης TLS, οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου θα πρέπει να λαμβάνουν προφυλακτική αγωγή κατά του TLS, σύμφωνα με τις τυπικές κατευθυντήριες οδηγίες, πριν από την έγχυση του Aucatzyl. Τα σημεία και τα συμπτώματα του TLS μετά τις εγχύσεις του Aucatzyl πρέπει να παρακολουθούνται και να γίνεται διαχείριση των συμβάντων σύμφωνα με τις τυπικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, ενδέχεται να παρουσιαστούν λόγω του DMSO στο Aucatzyl.

Μετάδοση λοιμογόνου παράγοντα

Παρόλο που το Aucatzyl ελέγχεται για στειρότητα και μυκόπλασμα, υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων. Ως εκ τούτου, οι επαγγελματίες υγείας που χορηγούν το Aucatzyl πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων μετά τη θεραπεία και να χορηγούν κατάλληλη θεραπεία, εάν χρειαστεί.

Παρεμβολή στις ιολογικές εξετάσεις

Λόγω των περιορισμένων και μικρών τμημάτων πανομοιότυπων γενετικών πληροφοριών μεταξύ του λεντικού φορέα που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία του Aucatzyl και του HIV, ορισμένες δοκιμασίες νουκλεϊκού οξέος HIV ενδέχεται να δώσουν ψευδώς θετικό αποτέλεσμα.

Ορολογική εξέταση

Πρέπει να πραγματοποιηθούν εξετάσεις ανίχνευσης HBV, HCV, HIV και άλλων λοιμογόνων παραγόντων σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες πριν από τη συλλογή κυττάρων για την παρασκευή (βλ. παράγραφο 4.2). Υλικό λευκαφαίρεσης από ασθενείς με ενεργό HIV, ενεργό HBV ή ενεργό λοίμωξη από HCV δεν θα γίνεται δεκτό για την παρασκευή.

Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Aucatzyl δεν πρέπει να δωρίσουν αίμα, όργανα, ιστούς και κύτταρα για μεταμόσχευση. Αυτές οι πληροφορίες παρέχονται στην Κάρτα Ασθενούς, η οποία πρέπει να δοθεί στον ασθενή μετά τη θεραπεία.

Ενεργό λέμφωμα του ΚΝΣ

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία χρήσης αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος σε ασθενείς με ενεργό λέμφωμα του ΚΝΣ, το οποίο ορίζεται ως μεταστάσεις στον εγκέφαλο που επιβεβαιώνονται μέσω απεικονιστικών εξετάσεων. Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με νόσο ΚΝΣ-2 κατά μέγιστο (οριζόμενη ως λευκά αιμοκύτταρα < 5/μl στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό με παρουσία λεμφοβλαστών) χωρίς κλινικά εμφανείς νευρολογικές μεταβολές υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Aucatzyl, ωστόσο, τα δεδομένα είναι περιορισμένα σε αυτόν τον πληθυσμό. Συνεπώς, η σχέση οφέλους/κινδύνου του Aucatzyl δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς.

Ταυτόχρονη νόσος

Οι ασθενείς με ιστορικό ή ενεργό διαταραχή του ΚΝΣ ή ανεπαρκή νεφρική, ηπατική, πνευμονική ή καρδιακή λειτουργία αποκλείστηκαν από τις μελέτες. Οι συγκεκριμένοι ασθενείς είναι πιθανό να είναι πιο ευάλωτοι στις συνέπειες των ανεπιθύμητων ενεργειών που περιγράφονται παρακάτω και απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή.

Προηγούμενη αγωγή με αντι-CD19 θεραπεία

Το Aucatzyl δεν συνιστάται εάν ο ασθενής έχει CD19-αρνητική νόσο ή μη επιβεβαιωμένη κατάσταση CD19.

Μακροπρόθεσμη παρακολούθηση

Οι ασθενείς αναμένεται να εγγραφούν σε μελέτη μακροπρόθεσμης παρακολούθησης ή μητρώο για την καλύτερη κατανόηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Aucatzyl.

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1.131 mg νατρίου ανά δόση-στόχο, που ισοδυναμεί με 57% της συνιστώμενης από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

Περιεκτικότητα σε κάλιο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 39 mg καλίου ανά δόση-στόχο, που ισοδυναμεί με 1% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ ελάχιστης ημερήσιας πρόσληψης 3,51 g καλίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Η προφυλακτική χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ενδέχεται να επηρεάσει τη δράση του Aucatzyl. Συνεπώς, δεν συνιστάται η προφυλακτική χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών πριν από την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χορήγηση τοσιλιζουμάμπης ή κορτικοστεροειδών για την αντιμετώπιση του CRS και του ICANS δεν επηρέασε το ποσοστό ή τον βαθμό της έκπτωσης και της παραμονής.

Εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Aucatzyl δεν έχει μελετηθεί. Προληπτικά, ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συνιστάται για τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Aucatzyl και μέχρι την ανοσολογική αποκατάσταση μετά τη θεραπεία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η κατάσταση κύησης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να επαληθεύεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Aucatzyl. Το Aucatzyl δεν συνιστάται για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Βλ. τις πληροφορίες συνταγογράφησης για τη λεμφολυτική θεραπεία για πληροφορίες σχετικά με την ανάγκη για αποτελεσματική αντισύλληψη σε ασθενείς που λαμβάνουν λεμφολυτική χημειοθεραπεία.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα έκθεσης για τη διατύπωση σύστασης ως προς τη διάρκεια της αντισύλληψης μετά τη θεραπεία με Aucatzyl.

Κύηση

Είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ομπεκαμπταγένης αυτολευκής σε εγκύους. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας σε ζώα με το Aucatzyl για να αξιολογηθεί εάν μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυες γυναίκες (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεν είναι γνωστό εάν η ομπεκαμπταγένη αυτολευκή έχει τη δυνατότητα να μεταφερθεί στο έμβρυο. Με βάση τον μηχανισμό δράσης, εάν τα διαμολυσμένα κύτταρα διέλθουν από τον πλακούντα, μπορεί να προκαλέσουν εμβρυϊκή τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της λεμφοπενίας Β κυττάρων. Συνεπώς, το Aucatzyl δεν συνιστάται για γυναίκες που είναι έγκυες. Οι έγκυες γυναίκες πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

Η κύηση μετά τη θεραπεία με το Aucatzyl πρέπει να συζητηθεί με τον θεράποντα ιατρό.

Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης και Β κυττάρων σε νεογνά βρέφη μητέρων που έλαβαν θεραπεία με το Aucatzyl.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν τα κύτταρα της ομπεκαμπταγένης αυτολευκέλης απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα ή μεταφέρονται στο θηλάζον παιδί. Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Οι γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να ενημερώνονται από τον θεράποντα ιατρό σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για το θηλάζον παιδί.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με την επίδραση του Aucatzyl στη γονιμότητα. Δεν έχουν αξιολογηθεί οι επιδράσεις στην ανδρική και τη γυναικεία γονιμότητα σε μελέτες σε ζώα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Aucatzyl έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Λόγω της πιθανότητας νευρολογικών συμβάντων, συμπεριλαμβανομένων της μεταβολής της νοητικής κατάστασης ή των επιληπτικών κρίσεων, οι ασθενείς δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται βαρέα ή δυνητικά επικίνδυνα μηχανήματα έως και για τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά την έγχυση ή έως την επίλυση του νευρολογικού συμβάντος από τον θεράποντα ιατρό.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές μη εργαστηριακές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού περιλάμβαναν CRS (68,5%), λοιμώξεις – από μη καθορισμένο παθογόνο (44,9%), μυοσκελετικό άλγος (31,5%), πυρεξία (29,1%), άλγος (27,6%), ναυτία (26,0%), διάρροια (25,2%), κεφαλαλγία (23,6%), κόπωση (22,0%) και αιμορραγία (21,3%).

Οι πιο συχνές μη εργαστηριακές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3 ή υψηλότερου ήταν λοιμώξεις – από μη καθορισμένο παθογόνο (24,4%), εμπύρετη ουδετεροπενία (23,6%), ιογενείς λοιμώξεις (13,4%) και βακτηριακές λοιμώξεις διαταραχές (11,0%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού περιλάμβαναν λοιμώξεις - από μη καθορισμένο παθογόνο (20,5%), εμπύρετη ουδετεροπενία (13,4%), ICANS (9,4%), CRS (7,9%), σηψαιμία (7,9%) και πυρεξία (7,1%).

Οι πιο συχνές μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές βαθμού 3 ή 4 περιλάμβαναν ουδετεροπενία (98,4%), μείωση λευκοκυττάρων (97,6%), μείωση λεμφοκυττάρων (95,3%), θρομβοπενία (77,2%) και αναιμία (65,4%).

Η λεμφολυτική χημειοθεραπεία πριν από τη χορήγηση του Aucatzyl συντελεί επίσης στην εμφάνιση μη φυσιολογικών εργαστηριακών τιμών.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Ο Πίνακας 4 συνοψίζει τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε συνολικά 127 ασθενείς που εκτέθηκαν στο Aucatzyl στη μελέτη FELIX Φάσης Ib και Φάσης II. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα του Ιατρικού Λεξικού για Κανονιστικές Δραστηριότητες και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$) και συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$). Εντός

κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου που διαπιστώθηκαν με το Aucztyl

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις – από μη καθορισμένο παθογόνο Βακτηριακές λοιμώξεις διαταραχές COVID-19 Ιογενείς λοιμώξεις διαταραχές εκτός της COVID-19 Μυκητιασικές λοιμώξεις διαταραχές Σηψαιμία
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος		
	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία ^α Λευκοπενία ^α Λεμφοπενία ^α Θρομβοπενία ^α Αναιμία ^α Εμπύρετη ουδετεροπενία Θρομβοπάθεια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
	Πολύ συχνές	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών
	Συχνές	Υπογαμμασφαιριναιμία Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκύτωση Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές		
	Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές		
	Συχνές	Delirium ^β
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα Εγκεφαλοπάθεια ^γ Ζάλη
	Συχνές	Τρόμος
Καρδιακές διαταραχές		
	Πολύ συχνές	Ταχυκαρδία
	Συχνές	Αρρυθμία Καρδιακή ανεπάρκεια Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές		
	Πολύ συχνές	Υπόταση Αιμορραγία
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου		
	Πολύ συχνές	Βήχας
Γαστρεντερικές διαταραχές		
	Πολύ συχνές	Ναυτία Διάρροια Έμετος Κοιλιακό άλγος Δυσκοιλιότητα
	Συχνές	Στοματίτιδα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
	Πολύ συχνές	Εξάνθημα

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικό άλγος
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		
	Πολύ συχνές	Πυρεξία Άλγος Κόπωση Οίδημα
	Συχνές	Ρίγη
Διερευνήσεις		
	Πολύ συχνές	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ^α Μειωμένο βάρος Υπερσιδήρωση Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ^α
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών		
	Συχνές	Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση

^α Συχνότητα βάσει εργαστηριακής παραμέτρου βαθμού 3 ή υψηλότερου.

^β Το delirium περιλαμβάνει διέγερση, delirium, αποπροσανατολισμό, παραισθήσεις, ευερεθιστότητα.

^γ Η εγκεφαλοπάθεια περιλαμβάνει αφασία, γνωστική διαταραχή, συγχυτική κατάσταση, καταστολή επιπέδου συνείδησης, διαταραχή της προσοχής, δυσαρθρία, δυσγραφία, εγκεφαλοπάθεια, λήθαργο, επηρεασμένη μνήμη, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, σύνδρομο οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας, υπνηλία.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

CRS αναφέρθηκε στο 68,5% των ασθενών, συμπεριλαμβανομένου CRS βαθμού 3 στο 2,4% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση CRS οποιουδήποτε βαθμού ήταν 8 ημέρες μετά την πρώτη έγχυση (εύρος: 1-23 ημέρες) με διάμεση διάρκεια 5 ημερών (εύρος: 1-21 ημέρες).

Στη μελέτη FELIX, το 80% των ασθενών που εμφάνισαν CRS είχαν $\geq 5\%$ βλάστες στον BM τους κατά τη στιγμή της λεμφόλυσης, με το 39% των ασθενών να παρουσιάζει $> 75\%$ βλάστες στον BM τους. Οι πιο συχνές εκδηλώσεις του CRS μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν CRS περιλάμβαναν πυρετό (68,5%), υπόταση (25,2%) και υποξία (11,8%).

Η πλειονότητα των ασθενών εμφάνισαν CRS μετά την πρώτη αλλά πριν από τη δεύτερη έγχυση του Aucatzyl. Από τους 87 ασθενείς που εμφάνισαν CRS, στο 64,3% το CRS εμφανίστηκε μετά την πρώτη αλλά πριν από τη δεύτερη έγχυση του Aucatzyl, με διάμεσο χρόνο έως την εμφάνιση τις 6 ημέρες (εύρος: 3-9 ημέρες). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση μετά τη δεύτερη έγχυση ήταν 2 ημέρες (εύρος: 1-2 ημέρες). Η κύρια θεραπεία για το CRS ήταν η τοσιλιζουμάμπη (75,9%), ενώ οι ασθενείς έλαβαν επίσης κορτικοστεροειδή (22,9%) και άλλες θεραπείες κατά των κυτταροκινών (13,8%), βλ. παράγραφο 4.4.

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκύττωση (HLH)/σύνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων (MAS)

Ενδέχεται να εμφανιστούν HLH/MAS, συμπεριλαμβανομένων βαριάς μορφής και απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων, μετά τη θεραπεία με Aucatzyl. HLH/MAS αναφέρθηκε στο 1,6% των ασθενών και περιλάμβανε συμβάντα βαθμού 3 και βαθμού 4, με χρόνο εμφάνισης την ημέρα 22 και την ημέρα 41, αντίστοιχα. Ένας ασθενής εμφάνισε ταυτόχρονο συμβάν ICANS μετά την έγχυση του Aucatzyl (βλ. παράγραφο 4.4).

Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με CAR T κύτταρα

Αναφέρθηκε ICANS σε 29 ασθενείς (22,8%). ICANS βαθμού ≥ 3 εμφανίστηκε σε 9 ασθενείς (7,1%) μετά τη θεραπεία με Aucatzyl. Ένας ασθενής (1,1%) εμφάνισε ICANS βαθμού 4. Τα πιο συχνά συμπτώματα περιλάμβαναν συγχυτική κατάσταση (9,4%) και τρόμο (4,7%).

Στη μελέτη FELIX, οι περισσότεροι ασθενείς που εμφάνισαν ICANS (89,7%) και όλοι οι ασθενείς που εμφάνισαν ICANS βαθμού ≥ 3 είχαν $> 5\%$ βλάστες στον BM τους κατά τη στιγμή της λεμφολυτικής θεραπείας. Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν ICANS βαθμού ≥ 3 , 5 ασθενείς παρουσίασαν $> 75\%$ βλάστες στον BM τους.

Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση των συμβάντων ICANS ήταν 12 ημέρες (εύρος: 1-31 ημέρες), με διάμεση διάρκεια 8 ημερών (εύρος: 1-53 ημέρες). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση των συμβάντων ICANS μετά την πρώτη έγχυση και πριν από τη δεύτερη έγχυση ήταν 8 ημέρες (εύρος: 1-10 ημέρες) και 6,5 ημέρες (εύρος: 2-22 ημέρες) μετά τη δεύτερη έγχυση. Εμφάνιση ICANS μετά τη δεύτερη έγχυση παρατηρήθηκε στην πλειονότητα των ασθενών (62,1%).

Είκοσι τέσσερις ασθενείς έλαβαν θεραπεία για το ICANS. Όλοι οι υπό θεραπεία ασθενείς έλαβαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών, ενώ 12 ασθενείς έλαβαν αντιεπιληπτικά ως προφυλακτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρατεταμένη κυτταροπενία

Μεταξύ της ομάδας ασφάλειας (N=127), ο διάμεσος χρόνος από την ημέρα της έγχυσης του Aucatzyl έως την αποκατάσταση των ουδετερόφιλων σε $\geq 0,5 \times 10^9/l$ και $\geq 1 \times 10^9/l$ (με βάση τους αριθμούς κατά τη διαλογή) ήταν 0,8 μήνες και 1,9 μήνες, αντίστοιχα.

Στο 68,5% των ασθενών παρατηρήθηκαν κυτταροπενίες βαθμού ≥ 3 τον μήνα 1 μετά την έγχυση, οι οποίες περιλάμβαναν ουδετεροπενία (57,5%) και θρομβοπενία (52,0%). Στο 21,3% των ασθενών παρατηρήθηκαν κυτταροπενίες βαθμού 3 ή υψηλότερου τον μήνα 3 μετά την έγχυση του Aucatzyl, οι οποίες περιλάμβαναν ουδετεροπενία (13,4%) και θρομβοπενία (13,4%) (βλ. παράγραφο 4.4).

Λοιμώξεις

Στο 70,9% των ασθενών εμφανίστηκαν λοιμώξεις μετά την έγχυση του Aucatzyl (όλων των βαθμών). Στο 44,9% των ασθενών εμφανίστηκαν μη-COVID-19 λοιμώξεις βαθμού 3 ή 4, συμπεριλαμβανομένων μη προσδιορισμένων παθογόνων (24,4%), βακτηριακών λοιμώξεων (11,0%), σηψαιμίας (10,2%), ιογενών (5,5%) και μυκητιασικών (4,7%) λοιμώξεων.

Στο 0,8% των ασθενών αναφέρθηκαν θανατηφόρες λοιμώξεις από μη καθορισμένο παθογόνο. Στο 3,9% των ασθενών εμφανίστηκε θανατηφόρα σηψαιμία.

Στο 23,6% των ασθενών παρατηρήθηκε εμπύρετη ουδετεροπενία βαθμού 3 ή υψηλότερου μετά την έγχυση του Aucatzyl, η οποία ενδέχεται να είναι ταυτόχρονη με το CRS (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπογαμμασφαιριναιμία

Στο 9,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Aucatzyl αναφέρθηκε υπογαμμασφαιριναιμία, συμπεριλαμβανομένων 2 περιστατικών (1,6%) υπογαμμασφαιριναιμίας βαθμού 3 (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανοσογονικότητα

Η χυμική ανοσογονικότητα του Aucatzyl μετρήθηκε με τη χρήση δοκιμασίας για την ανίχνευση αντισωμάτων κατά του φαρμάκου για το Aucatzyl. Στη μελέτη FELIX, το 8,7% των ασθενών ήταν θετικοί στην εξέταση για αντι-CD19 CAR αντισώματα πριν από την έγχυση. Ανιχνεύθηκαν επαγόμενα από τη θεραπεία αντι-CD19 CAR αντισώματα στο 1,6% των ασθενών. Δεν υπάρχουν

ενδείξεις ότι η παρουσία προϋπαρχόντων ή εμφανιζόμενων μετά την έγχυση αντι-CD19 CAR αντισωμάτων επηρεάζει την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια, καθώς και την αρχική έκπτυξη και παραμονή του Aucatzyl.

Η κυτταρική ανοσογονικότητα του Aucatzyl μετρήθηκε με τη χρήση ενζυμοσύνδετης ανοσοπροσροφητικής δοκιμασίας κηλίδας για την ανίχνευση των ανταποκρίσεων των T κυττάρων, οι οποίες μετρώνται με βάση την παραγωγή ιντερφερόνης γάμμα (IFN-γ), σε όλο το μήκος των αντι-CD19 CAR. Μόνο το 3,1% (3/96) των ασθενών ήταν θετικοί στην εξέταση για ένδειξη κυτταρικής ανοσογονικότητας (IFN-γ) μετά την έγχυση. Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η κυτταρική ανοσογονικότητα επηρεάζει την κινητική της αρχικής έκπτυξης και παραμονής του Aucatzyl ή την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του Aucatzyl.

Δευτεροπαθείς κακοήθειες

Έχουν αναφερθεί περιστατικά της(των) ακόλουθης(ων) ανεπιθύμητης(ων) ενέργειας(ών) μετά τη θεραπεία με άλλα προϊόντα CAR T κυττάρων, που μπορεί επίσης να εμφανιστεί(ούν) μετά τη θεραπεία με Aucatzyl: δευτεροπαθής κακοήθεια προέλευσης T κυττάρων.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών, στο 3,9% των ασθενών παρατηρήθηκαν περιστατικά υπερδοσολογίας κατά τη χορήγηση της πρώτης δόσης. Και οι 5 ασθενείς είχαν υψηλό φορτίο όγκου και θα έπρεπε να είχαν λάβει μια πρώτη δόση των 10×10^6 , αλλά έλαβαν υψηλότερη δόση μεταξύ 68 και 103×10^6 CAR T κυττάρων. Σε ασθενείς που εκτέθηκαν σε υπερδοσολογία, παρατηρήθηκαν CRS, ICANS και HLH, συμπεριλαμβανομένων βαριάς μορφής συμβάντων. Σε περίπτωση εικαζόμενης υπερδοσολογίας, τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται (βλ. παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αντινεοπλασματική κυτταρική και γονιδιακή θεραπεία, κωδικός ATC: L01XL12.

Μηχανισμός δράσης

Η ομπεκαμπταγένη αυτολευκέλη είναι μια αυτόλογη ανοσοθεραπεία που περιέχει τα T κύτταρα του ίδιου του ασθενούς, τα οποία είναι σχεδιασμένα να εκφράζουν έναν CAR που αναγνωρίζει τα κύτταρα-στόχους CD19 μέσω της περιοχής σύνδεσης υβριδώματος (CAT) CAT13.1E10 που προέρχεται από ποντικούς. Η δέσμευση των αντι-CD19 (CAT) CAR-θετικών T κυττάρων στα κύτταρα-στόχους που εκφράζουν το CD19, όπως τα καρκινικά κύτταρα και τα φυσιολογικά B κύτταρα, οδηγεί στην ενεργοποίηση των αντι-CD19 (CAT) CAR-θετικών T κυττάρων και στην καθοδική σηματοδότηση μέσω της περιοχής CD3-ζ. Ο πολλαπλασιασμός και η παραμονή των αντι-CD19 (CAT) CAR-θετικών T κυττάρων μετά την ενεργοποίηση ενισχύονται από την παρουσία της συνδιεγερτικής περιοχής 4-1BB. Η εν λόγω σύνδεση στο CD19 έχει ως αποτέλεσμα την αντικαρκινική δράση και τη θανάτωση των κυττάρων-στόχων που εκφράζουν το CD19.

Μελέτες καταδεικνύουν ότι η ομπεκαμπταγένη αυτολευκέλη έχει ταχύ ρυθμό αποσύνδεσης της τάξης του $3,1 \times 10^{-3}\text{s}^{-1}$ της περιοχής σύνδεσης του CD19.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Αξιολογήθηκαν τα επίπεδα κυτταροκινών στον ορό, όπως IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF-α, IFN-γ και των παραγόντων διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων πριν από την έγχυση της ομπεκαμπταγένης αυτολευκέλης και έως και 3 μήνες μετά. Μέγιστη αύξηση των κυτταροκινών στο πλάσμα παρατηρήθηκε την ημέρα 28 της έγχυσης της ομπεκαμπταγένης αυτολευκέλης, ενώ τα επίπεδα επανήλθαν στις τιμές έναρξης έως τον μήνα 3.

Λόγω της στοχευμένης επίδρασης της ομπεκαμπταγένης αυτολευκέλης, αναμένεται μια περίοδος απλασίας των B κυττάρων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ομπεκαμπταγένης αυτολευκέλης βασίζονται στα αποτελέσματα της μελέτης FELIX [αριθμός κλινικής δοκιμής στην ΕΕ (EU CT) 2024-512903-38-00], μιας ανοικτής επισημάνσης, πολυκεντρικής, μονού σκέλους μελέτης Φάσης Ιβ/ΙΙ της ομπεκαμπταγένης αυτολευκέλης σε ενήλικες ασθενείς με r/r B ALL.

Η κύρια έκβαση της Κοόρτης ΙΑ ήταν το συνολικό ποσοστό πλήρους ύφεσης που ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών που επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση (CR) ή πλήρη ύφεση με ατελή αιματολογική αποκατάσταση (CRi), όπως αξιολογήθηκε από Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου Ανταπόκρισης (IRRC), ενώ οι δευτερεύουσες εκβάσεις περιλάμβαναν τη διάρκεια της ύφεσης (DOR), το ποσοστό πλήρους ύφεσης (CRR) και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν αρνητική ως προς την ελάχιστη υπολειμματική νόσο (MRD) ανταπόκριση.

Οι ασθενείς της προεγκριτικής μελέτης ήταν ενήλικες (≥ 18 ετών) με r/r CD19+ B ALL, παρουσία $\geq 5\%$ βλαστών στον ΒΜ κατά τη διαλογή και επιβεβαιωμένη έκφραση του CD19 μετά από θεραπεία με μπλινatumομάμπη. Η υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική κατάσταση ορίστηκε ως εξής: πρωτοπαθής ανθεκτική νόσος, πρώτη υποτροπή μετά από ύφεση που διαρκεί ≤ 12 μήνες, r/r οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) μετά από 2 ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές συστηματικής θεραπείας ή r/r ALL τουλάχιστον πάνω από 3 μήνες μετά από αλλογενή HSCT. Οι ασθενείς με θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια ALL ήταν κατάλληλοι εάν δεν είχαν ανοχή ή είχαν αποτύχει σε 2 γραμμές οποιουδήποτε αναστολέα τυροσινικής κινάσης (TKI) ή σε μία γραμμή TKI δεύτερης γενιάς ή εάν αντενδεικνυόταν η θεραπεία με TKI. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με προηγούμενη θεραπεία στοχευόμενη κατά του CD19 εκτός της μπλινatumομάμπης. Η θεραπεία περιλάμβανε λεμφολυτική χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από ομπεκαμπταγένη αυτολευκέλη ως έγχυση διαιρεμένης δόσης με συνολική στοχευόμενη δόση 410×10^6 CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων (βλ. παράγραφο 4.2).

Στην προεγκριτική Κοόρτη ΙΑ, 113 ασθενείς υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (ομάδα λευκαφαίρεσης) και 94 (83,2%) ασθενείς έλαβαν θεραπεία με τουλάχιστον μία έγχυση ομπεκαμπταγένης αυτολευκέλης (ομάδα έγχυσης): 19 ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία χωρίς να λάβουν έγχυση για λόγους που σχετίζονται με τον θάνατο (12 ασθενείς), ανεπιθύμητη ενέργεια (ουδετεροπενική σηψαιμία που σχετίζεται με την υποκείμενη νόσο [1 ασθενής]) και απόφαση του ιατρού (1 ασθενής). Πέντε από τους 113 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (4,4%) δεν έλαβαν έγχυση με ομπεκαμπταγένη αυτολευκέλη λόγω ζητημάτων που σχετίζονται με την παρασκευή.

Η διάμεση ηλικία των 94 ασθενών που έλαβαν έγχυση ήταν τα 50 έτη, μεταξύ των οποίων, 83 ασθενείς ήταν ηλικίας 26 ετών και άνω. Η κατανομή φύλου μεταξύ ανδρών και γυναικών ασθενών που έλαβαν έγχυση με ομπεκαμπταγένη αυτολευκέλη ήταν ισομερής με 47 άνδρες και 47 γυναίκες. Εβδομήντα ασθενείς ήταν λευκοί (74,5%), 29 ασθενείς (30,9%) ήταν ισπανικής ή λατινοαμερικανικής εθνότητας καταγωγής (Πίνακας 5).

Ογδόντα οκτώ ασθενείς (93,6%) έλαβαν θεραπεία γεφύρωσης (π.χ. χημειοθεραπεία, ινοτουζουμάμπη οζογαμυκίνη, TKI) μεταξύ της λευκαφαίρεσης και της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας για να ελεγχθεί το φορτίο του όγκου. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν έγχυση με ομπεκαμπταγένη αυτολευκέλη την ημέρα 1 και νοσηλεύτηκαν τουλάχιστον έως την ημέρα 10.

Πίνακας 5: Δημογραφικά χαρακτηριστικά και σχετιζόμενα με τη νόσο χαρακτηριστικά κατά την έναρξη για τη μελέτη FELIX (Κοόρτη ΙΙΑ)

	Ομάδα έγχυσης (N=94)	Ομάδα λευκαφαίρεσης (N=113)
Διάμεση ηλικία, εύρος (έτη)	50 (20 – 81)	49 (20 – 81)
Ηλικιακή κατηγορία (έτη), n (%)		
≥ 18 ετών και ≤ 25 ετών	11 (11,7)	13 (11,5)
> 25 ετών	83 (88,3)	100 (88,5)
Φύλο, n (Α/Θ)	47Α/47Θ	61Α/52Θ
Φυλή, n (%)		
Κaucάσιοι	70 (74,5)	87 (77,0)
Κατάσταση θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια (θετική στην BCR-ABL), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Διάμεσες προηγούμενες γραμμές θεραπείας, n (εύρος)	2 (1 – 6)	2 (1 – 6)
≥ 3 προηγούμενες γραμμές, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Ανθεκτική στην τελευταία προηγούμενη γραμμή θεραπείας, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
Προηγούμενη HSCT, n (%)	36 (38,3)	43 (38,1)
Προηγούμενη μπλινατουμομάμπη, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)
Προηγούμενη ινοτουζουμάμπη, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
Ποσοστό % βλαστών BM κατά την λεμφόλυση, διάμεση τιμή (εύρος)	43,5 (0 – 100)	43,5 (0 – 100)
Ποσοστό % βλαστών BM κατά την λεμφόλυση, n (%)		
> 75%	30 (31,9)	30 (26,5)
> 20% έως 75%	27 (28,7)	27 (23,9)
5 έως 20%	14 (14,9)	14 (12,4)
< 5%	23 (24,5)	23 (20,4)
Έλλειψη	0	19 (16,8)
Εξωμυελική νόσος κατά την λεμφόλυση, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL = λευχαιμία ποντικού Abelson, BCR = περιοχή συστοιχίας σημείου διακοπής, BM = μυελός των οστών, Θ = θήλυ, HSCT = μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων, Α = άρρεν.

Η κύρια ανάλυση αποτελεσματικότητας αξιολογήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία έγχυση ομπεκαμπταγένης αυτολευκέλης (ομάδα έγχυσης) στην προεγκριτική Κοόρτη ΙΙΑ της μελέτης FELIX (Πίνακας 6). Από τους 94 ασθενείς στην ομάδα έγχυσης, η διάμεση δόση που ελήφθη ήταν 410×10^6 CD19 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα (εύρος: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα). Ογδόντα πέντε ασθενείς (90,4%) έλαβαν τη συνολική στοχευόμενη δόση των 410×10^6 CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων. Έξι ασθενείς (6,4%) έλαβαν μόνο την πρώτη δόση, κυρίως λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών (3,2%), εξελικτικής νόσου (1,1%), προβλημάτων που σχετίζονται με την παρασκευή (1,1%) και θανάτου (1,1%). Ο διάμεσος χρόνος παρασκευής από την παραλαβή της λευκαφαίρεσης έως την πιστοποίηση του προϊόντος ήταν 20 ημέρες (εύρος: 17-43 ημέρες) και ο διάμεσος χρόνος από τη λευκαφαίρεση έως την έγχυση της ομπεκαμπταγένης αυτολευκέλης ήταν 35,5 ημέρες (εύρος: 25-92 ημέρες). Η διάμεση παρακολούθηση (διάρκεια από την πρώτη έγχυση έως την ημερομηνία αποκοπής δεδομένων της 07-Φεβ-2024) ήταν 20,25 μήνες (εύρος: 13-30 μήνες).

Το ποσοστό αρνητικών ως προς την MRD δευτερευουσών εκβάσεων μεταξύ των ασθενών με συνολικό ποσοστό ύφεσης (ORR = CR ή CRi) αξιολογήθηκε με αλληλούχιση νέας γενιάς, αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης και κυτταρομετρία ροής.

Πίνακας 6: Ανάλυση αποτελεσματικότητας (Κοόρτη ΙΙΑ)

	Ομάδα έγχυσης (N=94)	Ομάδα λευκαφαίρεσης (N=113)
Συνολικό ποσοστό ύφεσης (ORR: CR + CRi)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)
95% ΔΕ (%)	(66,7, 84,7)	(54,1, 72,6)
Πλήρης ύφεση (CR) ανά πάσα στιγμή		
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
95% ΔΕ (%)	(44,7, 65,6)	(39,2, 58,3)
Ποσοστό αρνητικών ως προς την MRD μεταξύ CR ή CRi (NGS/PCR/κυτταρομετρία ροής)^α		
N ^β	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
95% ΔΕ (%)	(79,3, 95,1)	(79,3, 95,1)
Διάρκεια ύφεσης (DOR)		
N ^β	72	72
Διάμεση τιμή σε μήνες ^γ	14,06	14,06
95% ΔΕ (εύρος σε μήνες)	(8,18, NE)	(8,18, NE)

BM = μυελός των οστών, BOR = βέλτιστη συνολική ανταπόκριση μετά την έγχυση του Aucatzyl, ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ύφεση, CRi = πλήρης ύφεση με ατελή αποκατάσταση των τιμών, DOR = διάρκεια ύφεσης, FACS = ταξινόμηση κυττάρων ενεργοποιημένη με φθορισμό, MRD = ελάχιστη υπολειμματική νόσος, IRRC = Ανεξάρτητη Επιτροπή Ελέγχου Ανταπόκρισης, NE = μη εκτιμήσιμο, NGS = αλληλούχιση νέας γενιάς, ORR = συνολικό ποσοστό ύφεσης, PCR = αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης, SCT = μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων.

^α Ασθενείς σε ύφεση κατά IRRC με αρνητικό ως προς την MRD BM μέσω κεντρικού ClonoSEQ NGS/PCR/FACS.

^β Ασθενείς που πέτυχαν BOR με CR ή CRi.

^γ Με λογοκρισία ως προς την SCT και άλλη νέα αντικαρκινική θεραπεία.

Μεταξύ των ασθενών ηλικίας 26 ετών και άνω στην ομάδα έγχυσης (N=83), το ORR ήταν 78,3% (95% ΔΕ [διάστημα εμπιστοσύνης]: 67,9, 86,6) με ποσοστό CR 57,8% (95% ΔΕ: 46,5, 68,6). Η διάμεση DOR ήταν 14,1 μήνες (95% ΔΕ: 8,1, NE [μη εκτιμήσιμη]) στους ανταποκρινόμενους ασθενείς.

Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν τη συνολική συνιστώμενη δόση των 410×10^6 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων, το ποσοστό ORR ήταν 81,2% με ποσοστό CR 61,2%. Η διάμεση DOR ήταν 14,1 μήνες (95% ΔΕ: 8,2, NE) στους ανταποκρινόμενους ασθενείς. Για 9 ασθενείς (9,6%) που δεν έλαβαν τη στοχευόμενη δόση, συμπεριλαμβανομένων 6 ασθενών που έλαβαν μόνο την πρώτη δόση, το ποσοστό ORR ήταν 33,3% με ποσοστό CR 0%. Η διάμεση DOR ήταν 5,2 μήνες (95% ΔΕ: NE, NE) στους ανταποκρινόμενους ασθενείς (CRi).

Για τους ασθενείς που έλαβαν και τις δύο δόσεις (N=88, 93,6%), οι ασθενείς που έλαβαν τη χαμηλότερη πρώτη δόση των 10×10^6 κυττάρων (> 20% βλάβες στον BM, υψηλό φορτίο νόσου, N=56) είχαν αριθμητικά χαμηλότερο ORR (75,0%, 95% ΔΕ: 61,6, 85,6) από τους ασθενείς που έλαβαν την υψηλότερη πρώτη δόση των 100×10^6 κυττάρων ($\leq$ 20% βλάβες στον BM, χαμηλό φορτίο νόσου, N=32) (87,5%, 95% ΔΕ: 71,0, 96,5). Η διάμεση DOR ήταν 12,5 μήνες (95% ΔΕ: 7,1, NE) για τους ανταποκρινόμενους ασθενείς που έλαβαν τη χαμηλότερη πρώτη δόση των 10×10^6 κυττάρων και 14,2 μήνες (95% ΔΕ: 10,7, NE) για τους ανταποκρινόμενους ασθενείς που έλαβαν την υψηλότερη πρώτη δόση των 100×10^6 κυττάρων.

Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν υποτροπή πριν από την έναρξη νέων αντικαρκινικών θεραπειών, το 46,4% εμφάνισε CD19-αρνητική υποτροπή, το 10,7% είχε CD19-μεικτή υποτροπή και το 42,9% είχε CD19-θετική υποτροπή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Aucatzyl σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με B ALL. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

Έγκριση υπό όρους

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα ΠΧΠ θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κυτταρική κινητική

Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) της ομπεκαμπταγένης αυτολευκέλης αξιολογήθηκε σε 94 ασθενείς με r/r CD19+ B ALL που έλαβαν διάμεση δόση 410×10^6 CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων (εύρος: $10-480 \times 10^6$ CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων).

Στην πλειονότητα των ασθενών παρατηρήθηκε ταχεία έκπτωση μετά την έγχυση της πρώτης δόσης, η οποία συνεχίστηκε μετά τη δεύτερη δόση έως τον διάμεσο χρόνο της μέγιστης έκπτωσης έως την κορύφωση (T_{max}) την ημέρα 14 (εύρος: 2-55 ημέρες).

Η μείωση των συγκεντρώσεων των CAR T ξεκίνησε λίγο μετά την ημέρα 28 και έφτασε σε σταθεροποιημένη συγκέντρωση από τον μήνα 6, με τη μέγιστη παραμονή να παρατηρείται στους 27,7 μήνες.

Παρατηρήθηκε γενικά υψηλό επίπεδο έκπτωσης ανεξάρτητα από την κατάσταση ανταπόκρισης (CR/CRi έναντι μη CR/μη CRi). Συνολικά, το 84,6% (22/26) των ασθενών που είχαν συνεχιζόμενη ύφεση εμφάνισαν συνεχιζόμενη παραμονή των CAR T κατά την τελευταία εργαστηριακή αξιολόγηση.

Πίνακας 7: Σύνοψη των ΦΚ παραμέτρων στο περιφερικό αίμα ανά BOR (Κοόρτη ΠΑ, ομάδα έγχυσης)

Παράμετρος μονάδα μέτρησης	Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση		Σύνολο (N=94)
	CR/CRi (N=72)	Απουσία CR/CRi (N=22)	
C_{max} (μετάγραφα/ μ g DNA)			
N	72	22	94
Γεωμετρικός μέσος όρος (Geo-CV%)	117.381 (206,0)	107.465 (832,7)	114.982 (287,6)
Εύρος (ελάχ. - μέγ.)	2.120-478.000	129-600.000	129-600.000
T_{max} (ημέρες)			
N	72	22	94
Διάμεση τιμή	14	17	14
Εύρος (ελάχ. - μέγ.)	2-55	6-28	2-55
AUC _(0-28h) (μετάγραφα/ μ g DNA*ημέρες)			
N	68	14	82
Γεωμετρικός μέσος όρος (Geo-CV%)	1.089.908 (236,0)	1.404.899 (186,4)	1.138.188 (225,6)
Εύρος (ελάχ. - μέγ.)	17.900-6.730.000	176.000-7.230.000	17.900-7.230.000

AUC_(0-28h) = περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου από την ημέρα 0 έως την ημέρα 28, BOR = βέλτιστη συνολική ανταπόκριση, C_{max} = μέγιστη συγκέντρωση, CR = πλήρης ύφεση, CRi = πλήρης ύφεση με ατελή αποκατάσταση των τιμών, DNA =

δεσοξυριβονουκλεϊκό οξύ, Geo-CV% = γεωμετρικός συντελεστής μεταβλητότητας, ΦΚ = φαρμακοκινητική, $T_{\max}$ = χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση.

Οι ασθενείς που έλαβαν μια πρώτη διαιρεμένη δόση των 10×10^6 κυττάρων (> 20% βλάβες) επέδειξαν υψηλότερη έκπτωση των CAR T κυττάρων ($C_{\max}$ και $AUC_{0-28\text{h}}$) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μια πρώτη διαιρεμένη δόση των 100×10^6 κυττάρων ($\leq 20\%$ βλάβες). Αντιστοίχως, οι ασθενείς με υψηλή έκπτωση έτειναν να έχουν υψηλότερα ποσοστά CRS και ICANS. Συνεπώς, το υψηλό φορτίο όγκου αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση CRS και ICANS.

Στη μελέτη FELIX, το διάμεσο σωματικό βάρος ήταν 75,75 kg (εύρος: 42,6-230,6 kg). Το προφίλ ΦΚ ήταν συγκρίσιμο μεταξύ των ασθενών με χαμηλότερο (< 75,75 kg) και υψηλότερο ($\geq 75,75$ kg) σωματικό βάρος.

Ειδικοί πληθυσμοί

Το φύλο ή η ηλικία (κάτω των 65 ετών, μεταξύ 65 και 74 ετών και μεταξύ 75 και 84 ετών) δεν είχαν σημαντική επίδραση στη ΦΚ του Aucatzyl ($C_{\max}$, $AUC_{0-28\text{h}}$ ή παραμονή).

Τα δεδομένα για τον μη λευκό πληθυσμό (Πίνακας 5) είναι τόσο περιορισμένα ώστε δεν είναι δυνατή η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την επίδραση της φυλής στις ΦΚ παραμέτρους.

Δεν διεξάχθηκαν μελέτες ηπατικής και νεφρικής δυσλειτουργίας με το Aucatzyl.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το Aucatzyl περιέχει σχεδιασμένα ανθρώπινα T κύτταρα, συνεπώς, δεν υπάρχουν αντιπροσωπευτικές *in vitro* δοκιμασίες, *ex vivo* μοντέλα ή *in vivo* μοντέλα που να μπορούν να καλύψουν με ακρίβεια τα τοξικολογικά χαρακτηριστικά του ανθρώπινου προϊόντος. Ως εκ τούτου, δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι συμβατικές τοξικολογικές μελέτες που χρησιμοποιούνται για την ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης ή γονοτοξικότητας με το Aucatzyl. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για την αξιολόγηση των επιδράσεων του Aucatzyl στη γονιμότητα, την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Εδετικό δινάτριο

Φυσιολογικός ορός με ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών (PBS): δισόξινο φωσφορικό κάλιο, χλωριούχο νάτριο, φωσφορικό δινάτριο, χλωριούχο κάλιο, ύδωρ για ενέσιμα

Διάλυμα ανθρώπινης λευκοματίνης

Διμεθυλικό σουλφοξείδιο (DMSO)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

6 μήνες σε θερμοκρασία ≤ -150 °C.

Μετά την απόψυξη: 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το Aucatzyl πρέπει να αποθηκεύεται στη φάση ατμών υγρού αζώτου ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) και πρέπει να παραμένει κατεψυγμένο έως ότου ο ασθενής είναι έτοιμος για θεραπεία, προκειμένου να διασφαλιστεί η διαθεσιμότητα βιώσιμων κυττάρων για τη χορήγηση στον ασθενή. Το αποψυγμένο φαρμακευτικό προϊόν, δεν πρέπει να καταψύχεται εκ νέου. Το προϊόν δεν πρέπει να ακτινοβολείται πριν ή κατά τη διάρκεια της χρήσης, καθώς αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει στην αδρανοποίηση του προϊόντος.

Για τις συνθήκες και τη διάρκεια φύλαξης μετά την απόψυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη και ειδικός εξοπλισμός για τη χρήση, τη χορήγηση ή την εμφύτευση

Σάκκος(οι) έγχυσης από οξικό αιθυλενοβινύλιο με σφραγισμένο σωλήνα πλήρωσης και 2 διαθέσιμες θύρες ακίδας, που περιέχει(ουν) είτε 10–20 ml (σάκκοι των 50 ml) είτε 30–70 ml (σάκκοι των 250 ml) διασποράς κυττάρων. Ένα μεμονωμένο θεραπευτικό σχήμα περιλαμβάνει 3 ή περισσότερους σάκκους έγχυσης για τη συνολική δόση των 410×10^6 CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων. Κάθε σάκκος έγχυσης είναι συσκευασμένος ξεχωριστά εντός περιτυλίγματος μέσα σε μεταλλική κασέτα. Οι μεταλλικές κασέτες είναι συσκευασμένες σε αρθρωτό κιτ κρυογονικής συσκευασίας ModPak. Σε ένα ModPak μπορούν να χωρέσουν έως και 4 κασέτες. Μπορεί να απαιτούνται δύο ModPak για τη μεταφορά του μέγιστου αριθμού 7 κασετών.

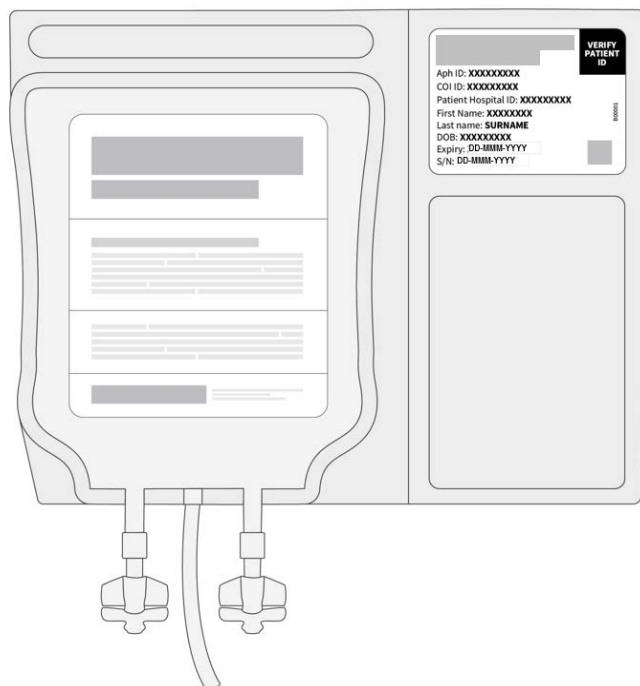
6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το προϊόν δεν πρέπει να ακτινοβολείται πριν από ή κατά τη διάρκεια της χρήσης, καθώς αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει στην αδρανοποίηση του προϊόντος.

Παραλαβή και φύλαξη του Aucatzyl

- Το Aucatzyl παρέχεται στην αέρια φάση ενός κρυογονικού περιέκτη υγρού αζώτου ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$).
- Επιβεβαιώστε την ταυτότητα του ασθενούς. Ανοίξτε τον κρυογονικό περιέκτη και ανακτήστε το RfIC και τη(τις) μεταλλική(ές) κασέτα(ες). Ανοίξτε τη(τις) μεταλλική(ές) κασέτα(ες) για να ανακτήσετε τους σάκκους έγχυσης από το διαφανές περιτύλιγμά τους. Η ταυτότητα του ασθενούς πρέπει να αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά του ασθενούς στο RfIC του Aucatzyl που βρίσκεται μέσα στον κρυογονικό περιέκτη και στις επισημάνσεις των σάκκων έγχυσης (βλ. Εικόνα 2).
- Ο χρόνος εκτός του περιβάλλοντος της αέριας φάσης του υγρού αζώτου θα πρέπει να περιορίζεται στο απολύτως ελάχιστο για να αποφευχθεί η πρόωρη απόψυξη του προϊόντος (συνιστάται να μην υπερβαίνει τα 90 δευτερόλεπτα).
- Όταν η ταυτότητα του ασθενούς δεν αντιστοιχεί στο RfIC ή την επισήμανση: Μην εγγέετε το προϊόν. Επικοινωνήστε με την Autolus στο 00800 0825 0829 εάν υπάρχουν αναντιστοιχίες μεταξύ των επισημάνσεων και των αναγνωριστικών των ασθενών.
- Διατηρήστε τον(τους) σάκκο(ους) έγχυσης στη(στις) μεταλλική(ές) κασέτα(ες) και μεταφέρετε το Aucatzyl σε αέρια φάση υγρού αζώτου με ελεγχόμενη πρόσβαση στο κέντρο για φύλαξη σε θερμοκρασία $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (έως ότου να είναι έτοιμο για μεταφορά, απόψυξη και έγχυση).

Εικόνα 2: Ειδικά ανά ασθενή αναγνωριστικά



Ειδικά ανά ασθενή αναγνωριστικά:

Αναγνωριστικός κωδικός αφαίρεσης
Αναγνωριστικός κωδικός αλυσίδας ταυτοποίησης
Αναγνωριστικός κωδικός νοσοκομείου ασθενούς
Ονοματεπώνυμο ασθενούς
Ημερομηνία γέννησης ασθενούς

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Aucatzyl πρέπει να μεταφέρεται εντός του κέντρου θεραπείας σε κλειστούς, αδιάρρηκτους, στεγανούς περιέκτες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Aucatzyl πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια, προστατευτικό ρουχισμό και μέσα προστασίας ματιών) για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.

Προγραμματισμός πριν από την παρασκευή του Aucatzyl

Το ειδικό ανά παρτίδα RfIC και το πρόγραμμα χρονοδιαγράμματος δόσεων του ασθενούς θα παρέχονται στον κρυογονικό περιέκτη.

Επιβεβαιώστε ότι τα αναγνωριστικά του ασθενούς στο RfIC αντιστοιχούν με αυτά στους σάκκους έγχυσης (βλ. Εικόνα 2).

1. Βεβαιωθείτε ότι τα αποτελέσματα της αξιολόγησης BM του ασθενούς είναι διαθέσιμα (βλ. παράγραφο 4.2, Αξιολόγηση του μυελού των οστών).
2. Το πρόγραμμα χρονοδιαγράμματος δόσεων του Aucatzyl, που παρέχεται με το RfIC, συμβάλλει στον καθορισμό του κατάλληλου δοσολογικού σχήματος που θα χορηγηθεί την ημέρα 1 [3 ημέρες ($\pm$ 1 ημέρα) μετά την ολοκλήρωση της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας] και την ημέρα 10 ($\pm$ 2 ημέρες). Καταγράψτε τις ακόλουθες πληροφορίες στο πρόγραμμα χρονοδιαγράμματος δόσεων:
 - α. Το ποσοστό των βλαστών από την αξιολόγηση BM του ασθενούς.
 - β. Τον(τους) σειριακό(ούς) αριθμό(ούς) του(των) σάκκου(ων) του Aucatzyl, τον αριθμό του τύπου σάκκου που απαιτείται για κάθε δόση και τον καθορισμένο όγκο που θα χορηγηθεί μέσω σύριγγας (για τη δόση των 10×10^6) που έχει μεταγραφεί από το RfIC.
3. Η συμπλήρωση του προγράμματος χρονοδιαγράμματος δόσεων του Aucatzyl θα παρέχει οδηγίες στον θεράποντα ιατρό όσον αφορά τον αριθμό των σάκκων και την αντίστοιχη απαιτούμενη δόση, καθώς και την παρασκευή του Aucatzyl για τη δόση της ημέρας 1 και της ημέρας 10 ($\pm$ 2 ημέρες), βλ. Εικόνα 1.

Μεταφορά και απόψυξη πριν από την έγχυση

- Χρησιμοποιώντας το συμπληρωμένο πρόγραμμα χρονοδιαγράμματος δόσεων για οδηγίες, μεταφέρετε ΜΟΝΟ την(τις) κασέτα(ες) / τον(τους) σάκκο(ους) έγχυσης που απαιτείται(ούνται) για τη συγκεκριμένη ημέρα χορήγησης της δόσης από τη θέση φύλαξης σε αέρια φάση υγρού αζώτου στο κέντρο σε κατάλληλο δοχείο μεταφοράς (δηλ. σε κρυογονικό περιέκτη αέριας φάσης υγρού αζώτου, με διατήρηση της θερμοκρασίας στους $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) για τη μεταφορά στη θέση απόψυξης του σάκκου.
- Μεταφέρετε την(τις) απαιτούμενη(ες) κασέτα(ες) μία προς μία, επιβεβαιώνοντας τους σειριακούς αριθμούς των σάκκων του Aucatzyl και τα αναγνωριστικά του ασθενούς σε κάθε επισήμανση σάκκου έγχυσης (βλ. Εικόνα 2).
- Ο χρόνος εκτός του περιβάλλοντος της αέριας φάσης του υγρού αζώτου θα πρέπει να περιορίζεται στο απολύτως ελάχιστο για να αποφευχθεί η πρόωρη απόψυξη του προϊόντος (συνιστάται να μην υπερβαίνει τα 90 δευτερόλεπτα).
- Εάν απαιτούνται περισσότεροι από ένας σάκκοι έγχυσης μια συγκεκριμένη ημέρα χορήγησης της δόσης, αποψύχετε έναν σάκκο έγχυσης κάθε φορά. Μην αφαιρείτε τους επόμενους σάκκους από τη θέση φύλαξης σε αέρια φάση υγρού αζώτου ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) έως ότου ολοκληρωθεί η έγχυση του προηγούμενου σάκκου.
- Αφήστε τον σάκκο έγχυσης του Aucatzyl στο περιτύλιγμά του και αποψύξτε στους $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ χρησιμοποιώντας υδατόλουτρο ή συσκευή απόψυξης έως ότου να μην απομένουν ορατά παγωμένα συγκρίματα στον σάκκο έγχυσης. Θα πρέπει να κάνετε απαλές μαλάξεις σε κάθε σάκκο έως ότου τα κύτταρα αποψυχθούν. Η απόψυξη κάθε σάκκου έγχυσης διαρκεί από 2 έως 8 λεπτά. Αφαιρέστε από το υδατόλουτρο ή τη συσκευή απόψυξης αμέσως μετά την ολοκλήρωση της απόψυξης. Αφαιρέστε προσεκτικά τον σάκκο έγχυσης από το περιτύλιγμά του προσέχοντας να αποφύγετε τυχόν ζημιά στον σάκκο και τις θύρες.
- Αναμίξτε απαλά το περιεχόμενο του σάκκου για τη διασπορά συγκριμάτων κυτταρικού υλικού και χορηγήστε αμέσως στον ασθενή.
- Μην επανακαταψύχετε και μην ψύχετε το προϊόν που έχει αποψυχθεί.

Μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το Aucatzyl πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν και όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Aucatzyl (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να διακινούνται και να απορρίπτονται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1951/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Autolus Limited
(The Nucleus)
Marshgate
Stevenage SG1 1FR
Ηνωμένο Βασίλειο

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Γερμανία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στο άρθρο 9 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 507/2006 και κατά συνέπεια ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει τις PSURs κάθε 6 μήνες.

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο ΚΑΚ θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου

ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Κύρια στοιχεία:

Διαθεσιμότητα τοσιλιζουμάμπης και καταλληλότητας του κέντρου

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι τα νοσοκομεία και τα συσχετιζόμενα με αυτά κέντρα που διανέμουν το Aucatzyl είναι ειδικευμένα σύμφωνα με το συμφωνημένο πρόγραμμα ελεγχόμενης διανομής, μέσω των εξής:

- Διασφάλιση άμεσης πρόσβασης στην τοσιλιζουμάμπη στο κέντρο ανά ασθενή πριν από την έγχυση του Aucatzyl. Στην εξαιρετική περίπτωση κατά την οποία η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη, το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα αντί της τοσιλιζουμάμπης για την αντιμετώπιση του CRS.
- Διασφάλιση ολοκλήρωσης του εκπαιδευτικού προγράμματος από τους επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) που εμπλέκονται στη θεραπεία του ασθενούς.

Εκπαιδευτικά εργαλεία/εργαλεία συμβουλών ασφαλείας

Πριν από την κυκλοφορία του Aucatzyl σε κάθε κράτος μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με την εθνική αρμόδια αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού.

Οδηγός για τους επαγγελματίες υγείας

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι σε κάθε κράτος μέλος στην αγορά του οποίου κυκλοφορεί το Aucatzyl, σε όλους τους ΕΥ που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διανείμουν και να χορηγήσουν το Aucatzyl θα παρασχεθεί καθοδηγητικό έγγραφο για τα εξής:

- παρακολούθηση και διαχείριση του CRS και των νευρολογικών σημείων και συμπτωμάτων
- παρακολούθηση και διαχείριση του ICANS
- διασφάλιση επαρκούς και κατάλληλης αναφοράς σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που υποδηλώνουν CRS ή ICANS
- διασφάλιση εικοσιτετράωρης άμεσης πρόσβασης στην τοσιλιζουμάμπη, έναν αναστολέα υποδοχέων της IL-6, πριν από την έγχυση του Aucatzyl. Στην εξαιρετική περίπτωση κατά την οποία η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη, το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα αντί της τοσιλιζουμάμπης για την αντιμετώπιση του CRS
- παροχή πληροφοριών σχετικά με τον κίνδυνο υπερδοσολογίας και σφαλμάτων φαρμακευτικού προϊόντος
- παροχή πληροφοριών σχετικά με τον κίνδυνο δευτεροπαθούς κακοήθειας προέλευσης T κυττάρων
- παροχή πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε μελέτες μακροπρόθεσμης παρακολούθησης και τη σημασία της συμβολής στις μελέτες αυτές

Κάρτα ασθενούς

Για την παροχή πληροφοριών και την επεξήγηση στους ασθενείς σχετικά με:

- τους κινδύνους του CRS και του ICANS που σχετίζονται με το Aucatzyl
- την ανάγκη άμεσης αναφοράς των συμπτωμάτων στον θεράποντα ιατρό τους
- την ανάγκη να παραμείνουν κοντά στην τοποθεσία (χρόνος μετακίνησης έως 2 ώρες) όπου λήφθηκε το Aucatzyl για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση του Aucatzyl
- τη μη δυνατότητα του ασθενούς να δωρίσει όργανα ή αίμα
- την ανάγκη να έχουν πάντα μαζί τους την κάρτα ασθενούς

- **Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων**

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Aucatzyl σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία πρόδρομων Β κυττάρων, ο ΚΑΚ θα διεξαγάγει μια μελέτη μακροχρόνιας παρακολούθησης σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με ομπεκαμπταγένη αυτολευκέλη, σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο, και θα υποβάλει τα αποτελέσματά της.	30 Ιουνίου 2039
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας: Προκειμένου να χαρακτηριστεί περαιτέρω η μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Aucatzyl σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία πρόδρομων Β κυττάρων, ο ΚΑΚ θα διεξαγάγει μια προοπτική μελέτη με βάση τα δεδομένα από ένα μητρώο και θα υποβάλει τα αποτελέσματά της.	30 Ιουνίου 2045

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Aucatzyl σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία πρόδρομων Β κυττάρων, ο ΚΑΚ θα υποβάλει τα τελικά αποτελέσματα της κλινικής μελέτης FELIX, μιας ανοικτής επισημάνσης, μονού σκέλους μελέτης Φάσης Ιβ/ΙΙ της ομπεκαμπταγένης αυτολευκέλης σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία πρόδρομων Β κυττάρων.	30 Ιουνίου 2029
Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Aucatzyl σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία πρόδρομων Β κυττάρων, ο ΚΑΚ θα υποβάλει τα αποτελέσματα μιας προοπτικής, μη παρεμβατικής μελέτης για τη διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και ασφάλειας με βάση τα δεδομένα από το ίδιο μητρώο που χρησιμοποιήθηκε για τον χαρακτηρισμό της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Aucatzyl, σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο.	31 Ιουλίου 2030

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ MODPAK

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aucatzyl 410 × 10⁶ κύτταρα διασπορά προς έγχυση
ομπεκαμπταγένη αυτολευκέλη (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Αυτόλογα εμπλουτισμένα ανθρώπινα T κύτταρα διαμολυσμένα *ex vivo* με λεντικό φορέα ώστε να εκφράζουν έναν αντι-CD19 χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR).

Αυτό το φάρμακο περιέχει κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης.

Περιέχει: 410 × 10⁶ CAR+ βιώσιμα T κύτταρα σε εξαρτώμενη από την παρτίδα συγκέντρωση.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: εδετικό δινάτριο, δισόξινο φωσφορικό κάλιο, χλωριούχο νάτριο, φωσφορικό δινάτριο, χλωριούχο κάλιο, ύδωρ για ενέσιμα, διμεθυλικό σουλφοξείδιο, διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης.
Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπορά προς έγχυση

Η δόση-στόχος μπορεί να παρέχεται σε μία ή δύο συσκευασίες ModPak. Κάθε ModPak μπορεί να περιέχει έως και 4 κασέτες με διαφορετικές διαμορφώσεις σάκκων.

Συσκευασία 1/1.

Συσκευασία 1/2.

Συσκευασία 2/2.

Διαβάστε το πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση πριν από τη χρήση.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Διαβάστε το πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση πριν από τη χρήση.

Ανατρέξτε στο πρόγραμμα χρονοδιαγράμματος δόσεων για οδηγίες σχετικά με το κατάλληλο ειδικό ανά ασθενή δοσολογικό σχήμα.

Ενδοφλέβια χρήση.

ΠΡΟΣΟΧΗ Επαληθεύστε το αναγνωριστικό ασθενούς.

ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.

ΜΗΝ ακτινοβολείτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Η αποστολή και η φύλαξη να γίνονται σε αέρια φάση υγρού αζώτου σε θερμοκρασία $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Χρησιμοποιήστε εντός 1 ώρας μετά την απόψυξη. Μην επανακαταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα κύτταρα. Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σε συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1951/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Αναγνωριστικός κωδικός Aph:
Αναγνωριστικός κωδικός COI:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

19. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΛΥΣΙΔΑ ΕΦΟΔΙΑΣΜΟΥ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΣ ΠΕΡΙΕΚΤΗΣ (ΚΑΣΕΤΑ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aucatzyl 410×10^6 κύτταρα διασπορά προς έγχυση
ομπεκαμπταγένη αυτολευκέλη (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Αυτόλογα εμπλουτισμένα ανθρώπινα T κύτταρα διαμολυσμένα *ex vivo* με λεντικό φορέα ώστε να εκφράζουν έναν αντι-CD19 χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR).

Αυτό το φάρμακο περιέχει κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης.

Περιέχει:

$\leq 100 \times 10^6$ CAR+ βιώσιμα T κύτταρα σε εξαρτώμενη από την παρτίδα συγκέντρωση.

100×10^6 CAR+ βιώσιμα T κύτταρα σε εξαρτώμενη από την παρτίδα συγκέντρωση.

$\leq 300 \times 10^6$ CAR+ βιώσιμα T κύτταρα σε εξαρτώμενη από την παρτίδα συγκέντρωση.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: εδετικό δινάτριο, δισόξινο φωσφορικό κάλιο, χλωριούχο νάτριο, φωσφορικό δινάτριο, χλωριούχο κάλιο, ύδωρ για ενέσιμα, διμεθυλικό σουλφοξείδιο, διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης. Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπορά προς έγχυση.

Διαμόρφωση σάκκου 10×10^6 .
10 ml ανά σάκκο.

Διαμόρφωση σάκκου 100×10^6 .
10-20 ml ανά σάκκο.

Η δόση μπορεί να εναιωρηθεί σε έναν ή περισσότερους σάκκους έγχυσης.

Διαμόρφωση σάκκου 100×10^6 .
30-70 ml ανά σάκκο.

Διαμόρφωση σάκκου 300×10^6 .
30-70 ml ανά σάκκο.

Η δόση μπορεί να εναιωρηθεί σε έναν ή περισσότερους σάκκους έγχυσης.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Εξάγετε τον καθορισμένο όγκο μέσω σύριγγας (Διαμόρφωση σάκκου 10×10^6)

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Διαβάστε το πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση πριν από τη χρήση.

Ανατρέξτε στο πρόγραμμα χρονοδιαγράμματος δόσεων για οδηγίες σχετικά με το κατάλληλο ειδικό ανά ασθενή δοσολογικό σχήμα.

Ενδοφλέβια χρήση.

ΠΡΟΣΟΧΗ Επαληθεύστε το αναγνωριστικό ασθενούς.

ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.

ΜΗΝ ακτινοβολείτε.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Η αποστολή και η φύλαξη να γίνονται σε αέρια φάση υγρού αζώτου σε θερμοκρασία $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Χρησιμοποιήστε εντός 1 ώρας μετά την απόψυξη. Μην επανακαταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα κύτταρα. Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υπολειμμάτων ανθρώπινης προέλευσης.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1951/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Αναγνωριστικός κωδικός Aph:

Αναγνωριστικός κωδικός COI:

Αναγνωριστικός κωδικός νοσοκομείου:

Όνομα:

Επώνυμο:

Ημερομηνία γέννησης:

Σ/Α:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΣΑΚΚΟΣ ΕΓΧΥΣΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Aucatzyl 410×10^6 κύτταρα διασπορά προς έγχυση
ομπεκαμπταγένη αυτολευκέλη (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Εξάγετε τον καθορισμένο όγκο μέσω σύριγγας (διαμόρφωση σάκκου 10×10^6).

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Διαβάστε το πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση πριν από τη χρήση.
ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.
ΜΗΝ ακτινοβολείτε.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Αναγνωριστικός κωδικός Aph:
Αναγνωριστικός κωδικός COI:
Αναγνωριστικός κωδικός νοσοκομείου:
Όνομα:
Επώνυμο:
Ημερομηνία γέννησης:
Σ/Α:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Διαμόρφωση σάκκου 10×10^6 .
10 ml ανά σάκκο.
Περιέχει: $\leq 100 \times 10^6$ CAR+ βιώσιμα T κύτταρα.

Διαμόρφωση σάκκου 100×10^6 .
10-20 ml ανά σάκκο.
Περιέχει: $\leq 100 \times 10^6$ CAR+ βιώσιμα T κύτταρα.
Η δόση μπορεί να εναιωρηθεί σε έναν ή περισσότερους σάκκους έγχυσης.

Διαμόρφωση σάκκου 100×10^6 .
30-70 ml ανά σάκκο.
Περιέχει: 100×10^6 CAR+ βιώσιμα T κύτταρα.

Διαμόρφωση σάκκου 300×10^6 .
30-70 ml ανά σάκκο.

Περιέχει: $\leq 300 \times 10^6$ CAR+ βιώσιμα T κύτταρα.
Η δόση μπορεί να εναιωρηθεί σε έναν ή περισσότερους σάκκους έγχυσης.

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΠΡΟΣΟΧΗ Επαληθεύστε το αναγνωριστικό ασθενούς.

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΕΓΧΥΣΗ (RfIC) ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΣΕ ΚΑΘΕ ΑΠΟΣΤΟΛΗ ΓΙΑ ΕΝΑΝ ΑΣΘΕΝΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Aucatzyl 410×10^6 κύτταρα διασπορά προς έγχυση
ομπεκαμπταγένη αυτολευκέλη (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Αυτόλογα εμπλουτισμένα ανθρώπινα T κύτταρα διαμολυσμένα *ex vivo* με λεντικό φορέα ώστε να εκφράζουν έναν αντι-CD19 χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR).

3. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Δόση-στόχος	410×10^6 CD19 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα
--------------------	---

Διαμόρφωση σάκκου: 10×10^6 CD19 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα (μπλε σάκκος)		
Σειριακός αριθμός σάκκου DP		
Αριθμός σάκκων για τη δόση των 10×10^6	1	Σάκκος
Όγκος ανά σάκκο	10	ml
Αριθμός CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων στον σάκκο		$\times 10^6$
Όγκος προς χορήγηση μέσω σύριγγας για την παροχή 10×10^6 CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων		ml

Διαμόρφωση σάκκου: 100×10^6 CD19 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα (πορτοκαλί σάκκος)		
Σειριακός(οί) αριθμός(οί) σάκκου DP		
Αριθμός σάκκων που απαιτούνται για τη δόση των 100×10^6		Σάκκος(οι)
Όγκος ανά σάκκο		ml
Αριθμός CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων σε κάθε σάκκο		$\times 10^6$
Όγκος προς χορήγηση μέσω έγχυσης	Ολόκληρος(οι) σάκκος(οι)	

Διαμόρφωση σάκκου: 300×10^6 CD19 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα (κόκκινος σάκκος)		
Σειριακός(οί) αριθμός(οί) σάκκου DP		
Αριθμός σάκκων που απαιτούνται για τη δόση των 300×10^6		Σάκκος(οι)
Όγκος ανά σάκκο		ml
Αριθμός CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων σε κάθε σάκκο		$\times 10^6$
Όγκος προς χορήγηση μέσω έγχυσης	Ολόκληρος(οι) σάκκος(οι)	

4. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση.

ΠΡΟΣΟΧΗ Επαληθεύστε το αναγνωριστικό ασθενούς.

ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.

ΜΗΝ ακτινοβολείτε.

Ανατρέξτε στο πρόγραμμα χρονοδιαγράμματος δόσεων για οδηγίες σχετικά με το κατάλληλο ειδικό ανά ασθενή δοσολογικό σχήμα.

5. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Φυλάξτε αυτό το έγγραφο και να το έχετε διαθέσιμο κατά την προετοιμασία για τη χορήγηση του Aucatzyl.

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

Για οποιοδήποτε επείγον ερώτημα, επικοινωνήστε με την Υπηρεσία Προγραμματισμού Ασθενών της Autolus στο 00800 0825 0829

6. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Η αποστολή και η φύλαξη να γίνονται σε αέρια φάση υγρού αζώτου ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Χρησιμοποιήστε εντός 1 ώρας μετά την απόψυξη.

Μην ψύχετε και μην επανακαταψύχετε το φαρμακευτικό προϊόν που έχει αποψυχθεί.

7. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

Ημερομηνία λήξης προϊόντος:

8. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σε συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό απόβλητων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

9. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Αναγνωριστικός κωδικός αλυσίδας ταυτοποίησης (CoI): CHG2344

Ενιαίος ευρωπαϊκός κωδικός:

Αναγνωριστικός κωδικός αφαίρεσης:

Αναγνωριστικός κωδικός νοσοκομείου ασθενούς:

Όνομα ασθενούς:

Μεσαίο αρχικό ασθενούς:

Επώνυμο ασθενούς:

Ημερομηνία γέννησης:

10. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Γερμανία

11. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1951/001

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Aucatzyl 410 × 10⁶ κύτταρα διασπορά προς έγχυση ομπεκαμπταγένη αυτολευκέλη (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο ιατρός σας θα σας δώσει μια Κάρτα Ασθενούς. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που υπάρχουν σε αυτή.
- Επιδεικνύετε πάντα την Κάρτα Ασθενούς στον ιατρό ή τον νοσηλευτή όταν τον επισκέπτεστε ή εάν επισκεφθείτε το νοσοκομείο.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε αμέσως τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Aucatzyl και ποια είναι η χρήση του.
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Aucatzyl.
3. Πώς χορηγείται το Aucatzyl.
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.
5. Πώς να φυλάσσετε το Aucatzyl.
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες.

1. Τι είναι το Aucatzyl και ποια είναι η χρήση του

Το Aucatzyl είναι προϊόν γονιδιακής θεραπείας που περιέχει τη δραστική ουσία ομπεκαμπταγένη αυτολευκέλη. Το φάρμακο παρασκευάζεται ειδικά για εσάς από τα δικά σας T κύτταρα. Τα T κύτταρα είναι ένας τύπος λευκών αιμοκυττάρων τα οποία είναι σημαντικά για τη σωστή λειτουργία του ανοσοποιητικού σας συστήματος (της άμυνας του οργανισμού).

Το Aucatzyl είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που χρησιμοποιείται σε ενήλικες ηλικίας 26 ετών και άνω για τη θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας των B κυττάρων (B ALL), ενός τύπου καρκίνου του αίματος που προσβάλλει τα λευκά αιμοκύτταρα στον μυελό των οστών σας που ονομάζονται B λεμφοβλάστες. Χρησιμοποιείται όταν ο καρκίνος σας έχει επανεμφανιστεί (υποτροπιάζων) ή δεν έχει βελτιωθεί με προηγούμενη θεραπεία (ανθεκτικός).

Η δραστική ουσία του Aucatzyl, η ομπεκαμπταγένη αυτολευκέλη, περιέχει τα T κύτταρα του ίδιου του ασθενούς, τα οποία έχουν τροποποιηθεί γενετικά σε εργαστήριο, έτσι ώστε να παράγουν μια πρωτεΐνη που ονομάζεται χημειοκίνητος αντιγονικός υποδοχέας (CAR). Ο CAR μπορεί να προσκολληθεί σε μια άλλη πρωτεΐνη στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων που ονομάζεται CD19. Όταν σε έναν ασθενή χορηγείται έγχυση (στάγδην) με Aucatzyl, τα τροποποιημένα T κύτταρα προσκολλώνται στα καρκινικά κύτταρα και τα θανατώνουν, βοηθώντας έτσι στην εξάλειψη του καρκίνου από τον οργανισμό.

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με το πώς λειτουργεί το Aucatzyl ή γιατί σας έχει συνταγογραφηθεί αυτό το φάρμακο, ρωτήστε τον ιατρό σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Aucatzyl

Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Aucatzyl:

- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικοί, ζητήστε τη συμβουλή του ιατρού σας.
- εάν δεν μπορείτε να λάβετε τη θεραπεία η οποία ονομάζεται λεμφολυτική χημειοθεραπεία και χρησιμοποιείται για τη μείωση του αριθμού των λευκών αιμοκυττάρων στο αίμα σας (βλ. επίσης παράγραφο 3, Πώς χορηγείται το Aucatzyl).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Το Aucatzyl παρασκευάζεται από τα δικά σας λευκά αιμοκύτταρα και πρέπει να χορηγείται μόνο σε εσάς (αυτόλογη χρήση).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Aucatzyl μπορεί να αναπτύξουν νέους καρκίνους. Υπάρχουν αναφορές για ασθενείς που ανέπτυξαν καρκίνους Τ κυττάρων μετά από θεραπεία με παρόμοια φάρμακα. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε νέο οίδημα των αδένων σας (λεμφαδένες) ή αλλαγές στο δέρμα σας, όπως νέα εξανθήματα ή εξογκώματα.

Εξετάσεις και έλεγχοι

Πριν σας χορηγηθεί το Aucatzyl

Ο ιατρός σας θα πραγματοποιήσει ελέγχους για να αποφασίσει πώς θα πρέπει να σας χορηγηθεί το Aucatzyl ή εάν χρειάζεστε επιπλέον φάρμακα (βλ. επίσης παράγραφο 3, Πώς χορηγείται το Aucatzyl). Με βάση τα αποτελέσματα των εξετάσεων, ο ιατρός σας μπορεί να καθυστερήσει ή να αλλάξει τις προγραμματισμένες θεραπείες σας με το Aucatzyl.

Ο ιατρός σας θα πραγματοποιήσει τις ακόλουθες εξετάσεις και ελέγχους:

- Θα ελέγξει εάν έχετε προβλήματα στους πνεύμονες, την καρδιά, το ήπαρ ή τους νεφρούς.
- Θα αναζητήσει σημεία λοίμωξης και τυχόν λοίμωξη θα αντιμετωπιστεί πριν σας χορηγηθεί το Aucatzyl.
- Θα ελέγξει για σημεία και συμπτώματα νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD) εάν έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων (διαδικασία κατά την οποία ο μυελός των οστών ενός ασθενούς αντικαθίσταται για να σχηματιστεί νέος μυελός των οστών) εντός των τελευταίων 3 μηνών. Η GvHD εμφανίζεται όταν τα μεταμοσχευμένα κύτταρα επιτίθενται στον οργανισμό σας, προκαλώντας συμπτώματα όπως εξάνθημα, ναυτία, έμετο, διάρροια και αίμα στα κόπρανα.
- Θα ελέγξει εάν έχετε ή είχατε νόσους που προσβάλλουν το κεντρικό νευρικό σύστημα. Αυτές περιλαμβάνουν παθήσεις όπως επιληψία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, βαριές εγκεφαλικές κακώσεις ή ψυχικές ασθένειες κατά τους τελευταίους 3 μήνες.
- Θα ελέγξει εάν ο καρκίνος σας επιδεινώνεται. Τα συμπτώματα της επιδείνωσης του καρκίνου σας μπορεί να περιλαμβάνουν πυρετό, αίσθημα αδυναμίας, αιμορραγία των ούλων και μώλωπες.
- Θα ελέγξει εάν ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στον εγκέφαλο.
- Θα ελέγξει το αίμα σας για ουρικό οξύ και πόσα καρκινικά κύτταρα υπάρχουν στο αίμα σας. Αυτό θα δείξει εάν είναι πιθανό να αναπτύξετε μια πάθηση που ονομάζεται σύνδρομο λύσης όγκου. Ενδέχεται να σας χορηγηθούν φάρμακα που συμβάλλουν στην πρόληψη της πάθησης.
- Θα ελέγξει για ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C ή λοίμωξη από HIV. Μπορεί να χρειαστεί να λάβετε θεραπεία για οποιαδήποτε από αυτές τις λοιμώξεις πριν σας χορηγηθεί το Aucatzyl.
- Θα ελέγξει αν υποβλήθήκατε σε εμβολιασμό εντός των προηγούμενων 6 εβδομάδων ή σχεδιάζετε να υποβληθείτε εντός των επόμενων λίγων μηνών.

Ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας πριν σας χορηγηθεί το Aucatzyl εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς ή εάν δεν είστε σίγουροι.

Αφού σας χορηγηθεί το Aucatzyl

Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας ή αναζητήστε επείγουσα βοήθεια εάν εμφανίσετε οτιδήποτε από τα παρακάτω:

- Πυρετό και ρίγη, χαμηλή αρτηριακή πίεση και χαμηλό οξυγόνο στο αίμα που μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα όπως ταχύ ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό και δύσπνοια. Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία ενός σοβαρού προβλήματος που ονομάζεται σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS). Βλ. παράγραφο 4 για άλλα συμπτώματα του CRS.
- Απώλεια της συνείδησης ή μειωμένο επίπεδο συνείδησης, ακούσιο τρέμουλο (τρόμος), επιληπτικές κρίσεις, δυσκολία στην ομιλία, δυσκολίες στην άρθρωση του λόγου και στην κατανόηση της ομιλίας. Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία σοβαρών προβλημάτων στο νευρικό σας σύστημα που ονομάζονται σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICANS).
- Αίσθημα ζέστης, πυρετό, ρίγη ή τρέμουλο, πονόλαιμο ή στοματικά έλκη. Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία λοίμωξης η οποία μπορεί να προκληθεί λόγω των χαμηλών επιπέδων λευκών αιμοκυττάρων που ονομάζονται ουδετερόφιλα.
- Αίσθημα έντονης κούρασης, αδυναμίας και δύσπνοιας. Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία χαμηλών επιπέδων ερυθρών αιμοκυττάρων (αναιμία).
- Αιμορραγία ή εύκολο μωλωπισμό. Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία χαμηλών επιπέδων αιμοπεταλίων, τα οποία είναι συστατικά που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος (θρομβοπενία).

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή δεν είστε σίγουροι), ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας.

Για να ελαχιστοποιηθούν οι παραπάνω κίνδυνοι, θα παρακολουθείστε για ανεπιθύμητες ενέργειες καθημερινά για 14 ημέρες μετά την πρώτη έγχυση. Ο ιατρός σας θα αποφασίσει πόσο συχνά θα παρακολουθείστε μετά τις πρώτες 14 ημέρες και θα συνεχίσει να σας παρακολουθεί για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά. Ο ιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να χορηγήσει πρόσθετα φάρμακα για τον έλεγχο των ανεπιθύμητων ενεργειών, π.χ. γλυκοκορτικοστεροειδή, τοσιλιζουμάμπη ή/και αντιβιοτικά.

Ο ιατρός σας θα σας υποβάλλει τακτικά σε εξετάσεις αίματος, καθώς ο αριθμός των αιμοκυττάρων ενδέχεται να μειωθεί ή, εάν είναι ήδη χαμηλός, ο αριθμός των αιμοκυττάρων ενδέχεται να παραμείνει χαμηλός.

Μείνετε κοντά (χρόνος μετακίνησης έως 2 ώρες) στο κέντρο θεραπείας όπου χορηγήθηκε το Aucatzyl για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Βλέπε παράγραφο 3.

Θα σας ζητηθεί να ενταχθείτε σε μελέτη ή μητρώο μακροπρόθεσμης παρακολούθησης για την καλύτερη κατανόηση των μακροπρόθεσμων επιδράσεων του Aucatzyl.

Μη δωρίσετε αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα για μεταμόσχευση.

Παιδιά και έφηβοι

Το Aucatzyl δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Aucatzyl

Ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Ειδικότερα, ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας πριν σας χορηγηθεί το Aucatzyl εάν:

- Παίρνετε οποιαδήποτε φάρμακα που αποδυναμώνουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, όπως κορτικοστεροειδή, εφόσον αυτά τα φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του Aucatzyl.
- Έχετε λάβει στο παρελθόν θεραπεία που στοχεύει την πρωτεΐνη CD19.

Εμβολιασμοί

Δεν πρέπει να σας χορηγηθούν ορισμένα εμβόλια που ονομάζονται εμβόλια ζώντων ιών:

- Κατά τις 6 εβδομάδες πριν σας χορηγηθεί ο σύντομος κύκλος χημειοθεραπείας (που ονομάζεται λεμφολυτική χημειοθεραπεία), ώστε ο οργανισμός σας να προετοιμαστεί για το Aucatzyl.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Aucatzyl.
- Μετά τη θεραπεία, για όσο διάστημα το ανοσοποιητικό σύστημα αναρρώνει.

Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν χρειάζεται να κάνετε οποιοδήποτε εμβόλιο.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του ιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Αυτό συμβαίνει επειδή οι επιδράσεις του Aucatzyl σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες δεν είναι γνωστές και μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας ή το παιδί που θηλάζει.

Θα υποβληθείτε σε τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Το Aucatzyl θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν τα αποτελέσματα δείχνουν ότι δεν είστε έγκυος. Θα πρέπει να χρησιμοποιείτε αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Aucatzyl. Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος μετά τη θεραπεία με το Aucatzyl, ενημερώστε αμέσως τον ιατρό σας.

Οδήγηση και χειρισμός εργαλείων και μηχανημάτων

Μην οδηγείτε, μη χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα και μη λαμβάνετε μέρος σε δραστηριότητες που απαιτούν να είστε σε εγρήγορση, για τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά την έγχυση. Το Aucatzyl μπορεί να προκαλέσει προβλήματα όπως αλλοιωμένη ή μειωμένη συνείδηση, σύγχυση και σπασμούς (επιληπτικές κρίσεις). Βλ. παράγραφο 4, Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Το Aucatzyl περιέχει νάτριο, κάλιο και διμεθυλικό σουλφοξείδιο (DMSO)

Το φάρμακο αυτό περιέχει 1.131 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλάτος) στη συνολική δόση. Αυτό ισοδυναμεί με το 57% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

Το φάρμακο αυτό περιέχει 39 mg καλίου ανά δόση. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου καλίου.

Το Aucatzyl περιέχει επίσης DMSO το οποίο μπορεί να προκαλέσει βαριάς μορφής αλλεργικές αντιδράσεις.

3. Πώς χορηγείται το Aucatzyl

Παροχή των δικών σας αιμοκυττάρων για την παρασκευή του Aucatzyl

Το Aucatzyl παρασκευάζεται από τα δικά σας λευκά αιμοκύτταρα.

- Ο ιατρός σας θα πάρει λίγο από το αίμα σας χρησιμοποιώντας έναν σωλήνα (καθετήρα) τοποθετημένο στη φλέβα σας.

- Ορισμένα από τα λευκά σας αιμοκύτταρα θα διαχωριστούν από το αίμα σας και το υπόλοιπο του αίματός σας θα επιστραφεί στον οργανισμό σας. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται «λευκαφαίρεση» και μπορεί να διαρκέσει από 3 έως 6 ώρες.
- Τα λευκά σας αιμοκύτταρα χρησιμοποιούνται για την παρασκευή του Aucatzyl ειδικά για εσάς. Η διαδικασία αυτή μπορεί να διαρκέσει περίπου 21 ημέρες.

Άλλα φάρμακα που θα σας χορηγηθούν πριν από το Aucatzyl

- Από την ημέρα 6 έως την ημέρα 3 προτού λάβετε το Aucatzyl, θα σας χορηγηθεί ένας τύπος θεραπείας που ονομάζεται λεμφολυτική χημειοθεραπεία. Αυτό θα επιτρέψει στα τροποποιημένα T κύτταρα στο Aucatzyl να πολλαπλασιαστούν στον οργανισμό σας μετά τη χορήγηση του Aucatzyl. Υπάρχει πιθανότητα να καθυστερήσει η θεραπεία με το Aucatzyl ανάλογα με το πώς αντιδράτε στη χημειοθεραπεία.
- Απαιτείται αξιολόγηση του μυελού των οστών πριν από την έναρξη της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας για να καθοριστεί η ποσότητα του Aucatzyl που θα χορηγηθεί στην πρώτη και τη δεύτερη έγχυση.
- Περίπου 30 λεπτά πριν σας χορηγηθεί το Aucatzyl, θα σας χορηγηθεί παρακεταμόλη και διφαινυδραμίνη (ένα αντιαλλεργικό). Αυτό συμβάλλει στην πρόληψη αντιδράσεων στην έγχυση και πυρετού.

Πώς χορηγείται το Aucatzyl

Το Aucatzyl θα σας χορηγηθεί από ιατρό σε ειδικευμένο κέντρο θεραπείας με εμπειρία σε αυτό το φάρμακο.

- Ο ιατρός σας θα ελέγξει ότι το Aucatzyl παρασκευάστηκε από το αίμα σας ελέγχοντας ότι οι πληροφορίες ταυτοποίησης ασθενούς στον σάκκο έγχυσης του Aucatzyl αντιστοιχούν με τα στοιχεία σας.
- Το Aucatzyl χορηγείται με έγχυση (στάγδην) σε φλέβα.
- Το Aucatzyl θα σας χορηγηθεί με 2 εγχύσεις που απέχουν μεταξύ τους περίπου 9 ημέρες για να επιτευχθεί η συνολική στοχευόμενη δόση. Η πρώτη έγχυση δεν θα διαρκέσει περισσότερο από 10 λεπτά. Εάν παρατηρήσετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες, ενημερώστε αμέσως τον ιατρό σας. Η δεύτερη έγχυση συνήθως διαρκεί λιγότερο από μία ώρα.
- Η ποσότητα του Aucatzyl που χορηγείται στην πρώτη και τη δεύτερη έγχυση θα εξαρτηθεί από τον βαθμό της λευχαιμίας σας. Η δόση της ομπεκαμπταγένης αυτολευκέλης που χορηγείται στην πρώτη και τη δεύτερη έγχυση προσαρμόζεται με βάση τη βαρύτητα της λευχαιμίας σας. Ωστόσο, η συνολική στοχευόμενη δόση παραμένει αμετάβλητη, ανεξάρτητα από το πόσο προχωρημένη είναι η λευχαιμία σας.

Ρωτήστε τον ιατρό ή τον νοσηλευτή σας εάν έχετε αμφιβολίες σχετικά με το πώς σας χορηγείται το Aucatzyl.

Μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης του Aucatzyl

- Μείνετε κοντά στο κέντρο θεραπείας (χρόνος μετακίνησης έως 2 ώρες) για τουλάχιστον 4 εβδομάδες.
- Θα παρακολουθείστε καθημερινά για 14 ημέρες μετά την πρώτη έγχυση, ώστε ο ιατρός σας να μπορεί να ελέγχει εάν η θεραπεία λειτουργεί και να σας βοηθήσει, εάν χρειαστεί, σε περίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως CRS, ICANS ή λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 2, Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις).
- Ο ιατρός σας θα αξιολογήσει εάν η δεύτερη δόση του Aucatzyl θα προχωρήσει σύμφωνα με το πρόγραμμα. Εάν εμφανίσετε σοβαρά συμπτώματα, ενδέχεται να χρειαστεί να καθυστερήσει η δεύτερη δόση ή να διακοπεί η θεραπεία. Μετά τη δεύτερη δόση πρέπει επίσης να παρακολουθείστε καθημερινά για 14 ημέρες μετά την έγχυση για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως και με την πρώτη έγχυση.

Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού

Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού, καλέστε τον ιατρό σας ή το νοσοκομείο το συντομότερο δυνατόν για να προγραμματίσετε εκ νέου το ραντεβού σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Aucatzyl μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή. **Ενημερώστε αμέσως τον ιατρό σας** εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την έγχυση του Aucatzyl:

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Πυρετός και ρίγη, χαμηλή αρτηριακή πίεση, χαμηλό οξυγόνο στο αίμα που μπορεί να προκαλέσουν συμπτώματα όπως ταχύ ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό και δύσπνοια. Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία ενός σοβαρού προβλήματος που ονομάζεται σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS). Άλλα συμπτώματα του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών είναι η ναυτία, ο έμετος, η διάρροια, η κόπωση, ο μυϊκός πόνος, ο πόνος στις αρθρώσεις, το οίδημα, η κεφαλαλγία, η καρδιακή, πνευμονική και νεφρική ανεπάρκεια και η ηπατική βλάβη.
- Απώλεια της συνείδησης ή μειωμένο επίπεδο συνείδησης, ακούσιο τρέμουλο (τρόμος), επιληπτικές κρίσεις, δυσκολία στην ομιλία, δυσκολίες στην άρθρωση του λόγου και στην κατανόηση της ομιλίας. Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία σοβαρών προβλημάτων στο νευρικό σας σύστημα που ονομάζονται σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICANS).
- Αίσθημα ζέστης, πυρετός, ρίγη ή τρέμουλο, στοματικά έλκη ή πονόλαιμος. Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία λοίμωξης.
- Αίσθημα έντονης κούρασης, αδυναμίας και δύσπνοιας. Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία χαμηλών επιπέδων ερυθρών αιμοκυττάρων (αναιμία).
- Μη φυσιολογικά χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων, ενός τύπου λευκών αιμοκυττάρων (ουδετεροπενία), γεγονός το οποίο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης.
- Αιμορραγία ή εύκολος μωλωπισμός. Αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία χαμηλών επιπέδων αιμοπεταλίων, τα οποία είναι συστατικά που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος (θρομβοπενία).

Εάν παρατηρήσετε κάποια από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση του Aucatzyl, **αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια.**

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω. Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν βαριάς ή σοβαρής μορφής ή εάν ανησυχείτε για αυτές, ενημερώστε τον ιατρό σας αμέσως.

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- χαμηλός αριθμός λευκών αιμοκυττάρων (λευκοπενία)
- χαμηλά επίπεδα λεμφοκυττάρων, ενός τύπου λευκών αιμοκυττάρων (λεμφοπενία)
- ουδετεροπενία με πυρετό (εμπύρετη ουδετεροπενία)
- τάση για έμετο (ναυτία)
- δυσκοιλιότητα

- διάρροια
- πόνος στην κοιλιά (κοιλιακό άλγος)
- έμετος
- κεφαλαλγία
- μη φυσιολογική εγκεφαλική λειτουργία (εγκεφαλοπάθεια)
- ζάλη
- πυρετός (πυρεξία)
- ταχύς καρδιακός παλμός (ταχυκαρδία)
- χαμηλή αρτηριακή πίεση (υπόταση)
- αιμορραγία
- πόνος
- κούραση (κόπωση)
- πρήξιμο (οίδημα)
- βήχας
- μειωμένη όρεξη
- πόνος στις αρθρώσεις (μυοσκελετικός πόνος)
- εξάνθημα
- μυκητιασική λοίμωξη
- απώλεια βάρους
- προβλήματα με την πήξη του αίματος (διαταραχή της πήξης)
- υψηλά επίπεδα φερριτίνης ορού, μιας πρωτεΐνης που αποθηκεύει σίδηρο στον οργανισμό (υπερφερριτιναιμία)
- αύξηση των ηπατικών ενζύμων στις αιματολογικές εξετάσεις

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα

- ρίγη
- συσσώρευση λευκών αιμοκυττάρων, η οποία προξενεί βλάβη στα όργανα, συμπεριλαμβανομένων του μυελού των οστών, του ήπατος και του σπλήνα και καταστροφή άλλων αιμοκυττάρων (αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκύτωση)
- χαμηλά επίπεδα ανοσοσφαιρινών (αντισωμάτων) στο αίμα που οδηγούν σε υψηλό κίνδυνο λοίμωξης (υπογαμμασφαιριναιμία)
- φλεγμονή του εσωτερικού τοιχώματος του στόματος (στοματίτιδα)
- ακανόνιστος καρδιακός παλμός (αρρυθμία)
- καρδιακή ανεπάρκεια
- αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση, συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων όπως πυρετός, ρίγη, εξάνθημα ή δυσκολία στην αναπνοή
- μη ελεγχόμενο τρέμουλο ή τρεμάμενες κινήσεις σε ένα ή περισσότερα μέρη του σώματός σας (τρόμος)
- σύγχυση (παραλήρημα)

Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν άλλα φάρμακα CAR T, έχει αναφερθεί ανάπτυξη νέων τύπων καρκίνου που ξεκινούν από τα T κύτταρα (δευτερεύουσα κακοήθεια προέλευσης T κυττάρων).

Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε κάποια από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται παραπάνω. Εάν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν βαριάς ή σοβαρής μορφής ή εάν ανησυχείτε για αυτές, ενημερώστε τον ιατρό σας αμέσως.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να

βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Aucatzyl

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε ιατρούς.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του σάκκου έγχυσης μετά την «ΛΗΞΗ».

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη σε αέρια φάση υγρού αζώτου και θερμοκρασία $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Μην αποψύχετε το προϊόν έως ότου να είναι έτοιμο για χρήση. Διάρκεια ζωής μετά την απόψυξη: 1 ώρα.

Μην επανακαταψύχετε.

Μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν ο σάκκος έγχυσης έχει υποστεί ζημιά ή παρουσιάζει διαρροή.

Θα πρέπει να ακολουθούνται οι κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υπολειμμάτων ανθρώπινης προέλευσης για το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή υπόλειμμα.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Aucatzyl

Η δραστική ουσία είναι η ομπεκαμπταγένη αυτολευκέλη. Το φάρμακο είναι συσκευασμένο σε 3 ή περισσότερους σάκκους έγχυσης που περιέχουν συνολικά ως στόχο 410×10^6 αντι-CD19 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα, ώστε να καταστεί δυνατή η χορήγηση σχήματος με διαιρεμένες δόσεις.

Τα άλλα συστατικά είναι εδετικό δινάτριο, διμεθυλικό σουλφοξείδιο (DMSO), διάλυμα ανθρώπινης λευκωματίνης και φυσιολογικός ορός με ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών (PBS), που περιέχει δισόξινο φωσφορικό κάλιο, χλωριούχο νάτριο, φωσφορικό δινάτριο, χλωριούχο κάλιο και ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. παράγραφο 2, Το Aucatzyl περιέχει νάτριο, κάλιο και διμεθυλικό σουλφοξείδιο (DMSO).

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα αιμοκύτταρα.

Εμφάνιση του Aucatzyl και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Aucatzyl είναι μια άχρωμη έως υποκίτρινη, πολύ οπαλίζουσα διασπορά προς έγχυση. Παρέχεται σε 3 ή περισσότερους σάκκους έγχυσης, ατομικά συσκευασμένους εντός περιτυλίγματος μέσα σε μεταλλική κασέτα. Οι μεταλλικές κασέτες είναι συσκευασμένες σε ModPak, το οποίο μεταφέρεται σε κρυογονικό περιέκτη.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Γερμανία

Τηλ.: 00800 0825 0829 (χωρίς χρέωση, αυτός ο αριθμός ισχύει σε όλες τις χώρες της ΕΕ)

Παρασκευαστής
Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Γερμανία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους».

Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για αυτό το φάρμακο και το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης θα επικαιροποιείται αναλόγως.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης διατίθεται σε όλες τις γλώσσες της ΕΕ/του ΕΟΧ στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας (βλ. παράγραφο 6.6 της ΠΧΠ):

Το Aucatzyl προορίζεται για αυτόλογη χρήση.

Η θεραπεία αποτελείται από μια διαιρεμένη δόση για έγχυση που περιέχει διασπορά CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων σε 3 ή περισσότερους σάκκους έγχυσης.

Η δόση-στόχος του Aucatzyl είναι 410×10^6 CD19 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα και παρέχεται σε 3 ή περισσότερους σάκκους έγχυσης.

Το σχήμα θεραπείας αποτελείται από μια διαιρεμένη δόση που χορηγείται ως έγχυση την ημέρα 1 και την ημέρα 10 (± 2 ημέρες):

- Το δοσολογικό σχήμα θα καθορίζεται από το φορτίο του όγκου που αξιολογείται από το ποσοστό βλαστών στον μυελό των οστών (BM) από δείγμα που λαμβάνεται εντός 7 ημερών πριν από την έναρξη της λεμφόλυσης (βλ. την παρακάτω παράγραφο - «Αξιολόγηση του μυελού των οστών»).
- Επιπλέον, βλ. το πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC) και το πρόγραμμα χρονοδιαγράμματος δόσεων για τους πραγματικούς αριθμούς και όγκους κυττάρων προς έγχυση και για την επιλογή του κατάλληλου δοσολογικού σχήματος.

Επιβεβαιώστε τη διαθεσιμότητα του Aucatzyl πριν από την έναρξη του σχήματος λεμφολυτικής χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ). Ο χρόνος παρασκευής (χρόνος από την παραλαβή της λευκαφαίρεσης έως την πιστοποίηση του προϊόντος) είναι περίπου 20 (εύρος: 17-43) ημέρες.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επανααξιολογούνται κλινικά πριν από τη χορήγηση της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας και του Aucatzyl για να διασφαλιστεί ότι ο ασθενής είναι κατάλληλος για θεραπεία.

Παραλαβή και φύλαξη του Aucatzyl:

- Το Aucatzyl παρέχεται απευθείας στο εργαστήριο κυτταρικής θεραπείας που συνεργάζεται με το κέντρο έγχυσης στην αέρια φάση ενός κρυογονικού περιέκτη υγρού αζώτου ($\leq -150^\circ\text{C}$).
- Η ταυτότητα του ασθενούς πρέπει να αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά του ασθενούς στο RfIC και στην επισήμανση του σάκκου έγχυσης του Aucatzyl.
- **Επιβεβαιώστε την ταυτότητα του ασθενούς στους σάκκους έγχυσης με τα αναγνωριστικά του ασθενούς στον κρυογονικό περιέκτη, βλ. Εικόνα 1. Επικοινωνήστε με την Autolus στο 00800 0825 0829 εάν υπάρχουν αναντιστοιχίες μεταξύ των επισημάνσεων και των αναγνωριστικών των ασθενών.**
- Διατηρώντας τον(τους) σάκκο(ους) έγχυσης στη(στις) μεταλλική(ές) κασέτα(ες), μεταφέρετε το Aucatzyl σε αέρια φάση υγρού αζώτου με ελεγχόμενη πρόσβαση στο κέντρο για φύλαξη σε θερμοκρασία $\leq -150^\circ\text{C}$ (έως ότου να είναι έτοιμο για απόψυξη και χορήγηση).
- **Ο χρόνος εκτός του περιβάλλοντος της αέριας φάσης του υγρού αζώτου θα πρέπει να περιορίζεται στο απολύτως ελάχιστο για να αποφευχθεί η πρόωρη απόψυξη του προϊόντος (συνιστάται να μην υπερβαίνει τα 90 δευτερόλεπτα).**

Χορήγηση

Ακολουθήστε αυστηρά τις οδηγίες χορήγησης για να ελαχιστοποιηθούν τα σφάλματα χορήγησης της δόσης.

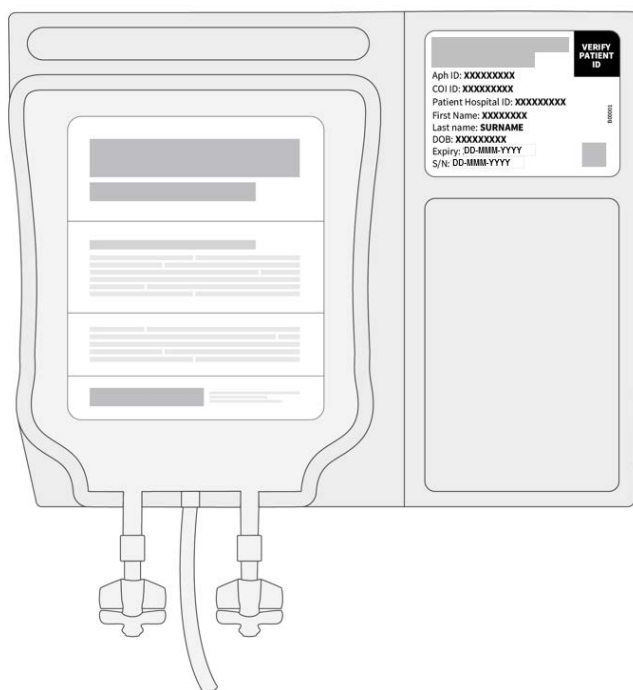
Το Aucatzyl προορίζεται για αυτόλογη χρήση μόνο. Η ταυτότητα του ασθενούς πρέπει να αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά του ασθενούς στον σάκκο έγχυσης του Aucatzyl. Μην κάνετε την έγχυση του Aucatzyl εάν οι πληροφορίες στην ειδική ανά ασθενή επισήμανση δεν αντιστοιχούν στον ασθενή για τον οποίο προορίζεται.

Προετοιμασία του ασθενούς για την έγχυση του Aucatzyl

Αξιολόγηση του μυελού των οστών

Πρέπει να είναι διαθέσιμη αξιολόγηση BM από δείγμα βιοψίας ή/και αναρρόφησης που έχει ληφθεί εντός 7 ημερών πριν από την έναρξη της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας. Η αξιολόγηση BM θα χρησιμοποιηθεί για να καθοριστεί το δοσολογικό σχήμα του Aucatzyl: Σχήμα για υψηλό φορτίο όγκου εάν το ποσοστό των βλαστών είναι $> 20\%$ ή σχήμα για χαμηλό φορτίο όγκου εάν το ποσοστό των βλαστών είναι $\leq 20\%$, βλ. Εικόνα 2.

Εικόνα 1: Ειδικά ανά ασθενή αναγνωριστικά



Ειδικό ανά ασθενή αναγνωριστικό:

Αναγνωριστικός κωδικός αφαίρεσης
Αναγνωριστικός κωδικός αλυσίδας ταυτοποίησης
Αναγνωριστικός κωδικός νοσοκομείου ασθενούς
Ονοματεπώνυμο ασθενούς
Ημερομηνία γέννησης ασθενούς

Εάν τα αποτελέσματα της αξιολόγησης BM είναι ασαφή:

- Επαναλάβετε τη βιοψία ή την αναρρόφηση (αλλά μόνο μία φορά). ΣΗΜΕΙΩΣΗ Επαναληπτική βιοψία ή αναρρόφηση πρέπει να λαμβάνεται μόνο πριν από τη λεμφολυτική χημειοθεραπεία.
- Εάν τα αποτελέσματα παραμένουν ασαφή, συνεχίστε με το σχήμα για υψηλό φορτίο όγκου (δηλ. χορήγηση της δόσης των 10×10^6 την ημέρα 1) σύμφωνα με το προσαρμοσμένο στο φορτίο όγκου σχήμα διαιρεμένης δόσης του Aucatzyl.

Εικόνα 2: Προσαρμοσμένο στο φορτίο όγκου σχήμα διαιρεμένης δόσης

Δοσολογικό σχήμα για υψηλό φορτίο όγκου

(βλάστες του μυελού των οστών $> 20\%$ ή ασαφές)

Ημέρα 1	Ημέρα 10 (± 2 ημέρες)
Δόση των 10×10^6 που χορηγείται μέσω σύριγγας*	Δόση των 100×10^6 που χορηγείται μέσω έγχυσης με σάκκο ⁺ και Δόση των 300×10^6 που χορηγείται μέσω έγχυσης με σάκκο ⁺

Δοσολογικό σχήμα για χαμηλό φορτίο όγκου

(βλάστες του μυελού των οστών $\leq 20\%$)

Ημέρα 1	Ημέρα 10 (± 2 ημέρες)
Δόση των 100×10^6 που χορηγείται μέσω έγχυσης με σάκκο ⁺	Δόση των 10×10^6 που χορηγείται μέσω σύριγγας* και Δόση των 300×10^6 που χορηγείται μέσω έγχυσης με σάκκο ⁺

* Ανατρέξτε στο RfIC για τον ακριβή όγκο που θα χορηγηθεί μέσω σύριγγας. Η διαμόρφωση του σάκκου που περιέχει 10×10^6 CD19 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα περιέχει κατά κανόνα υπερπλήρωση και, επομένως, είναι σημαντικό να αναρροφηθεί μόνο ο καθορισμένος όγκος.
⁺ Οι δόσεις των 100×10^6 και 300×10^6 θα εναιωρούνται σε έναν ή περισσότερους σάκκους έγχυσης.

Θεραπεία γεφύρωσης

Μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χορήγησης θεραπείας γεφύρωσης κατ' επιλογή του συνταγογράφοντος πριν από την έγχυση για να μειωθεί το φορτίο του όγκου ή να σταθεροποιηθεί η νόσος.

Προθεραπεία (λεμφολυτική χημειοθεραπεία)

- Επιβεβαιώστε τη διαθεσιμότητα του Aucatzyl πριν από την έναρξη της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας. Ο χρόνος παρασκευής (χρόνος από την παραλαβή της λευκαφαίρεσης έως την πιστοποίηση του προϊόντος) είναι περίπου 20 ημέρες (εύρος: 17-43 ημέρες).
- Χορηγήστε το σχήμα λεμφολυτικής χημειοθεραπείας πριν από την έγχυση του Aucatzyl: φλουδαραβίνη (FLU) 30 mg/m²/ημέρα ενδοφλεβίως και κυκλοφωσφαμίδη (CY) 500 mg/m²/ημέρα ενδοφλεβίως. Η FLU και η CY θα χορηγηθούν μαζί για 2 ημέρες και η φλουδαραβίνη θα χορηγηθεί μόνη της την τρίτη και την τέταρτη ημέρα (συνολική δόση: FLU 120 mg/m², CY 1.000 mg/m²). Για τις τροποποιήσεις της δόσης της κυκλοφωσφαμίδης και της φλουδαραβίνης, βλ. τις αντίστοιχες Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος για την κυκλοφωσφαμίδη και τη φλουδαραβίνη.
- Θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανάληψης της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας για τους ασθενείς που δεν μπόρεσαν να λάβουν τη δόση του Aucatzyl την ημέρα 1 όπως είχε προγραμματιστεί, σε περίπτωση καθυστέρησης άνω των 10 ημερών στη χορήγηση της δόσης του Aucatzyl. Η λεμφολυτική χημειοθεραπεία δεν πρέπει να επαναληφθεί μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης του Aucatzyl. Πραγματοποιήστε την έγχυση του Aucatzyl 3 ημέρες (± 1 ημέρα) μετά την ολοκλήρωση της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας (ημέρα 1), επιτρέποντας μια περίοδο έκπλυσης τουλάχιστον 48 ωρών.

Η θεραπεία με Aucatzyl πρέπει να καθυστερήσει σε ορισμένες ομάδες ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο. Θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανάληψης της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας για τους ασθενείς που δεν μπόρεσαν να λάβουν τη δόση του Aucatzyl την ημέρα 1 όπως είχε προγραμματιστεί, σε περίπτωση καθυστέρησης άνω των 10 ημερών στη χορήγηση της δόσης του Aucatzyl. Μπορεί να χρειαστεί να καθυστερήσει η δεύτερη διαιρεμένη δόση για λόγους διαχείρισης των τοξικοτήτων.

Προθεραπευτική φαρμακευτική αγωγή

- Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αντίδρασης στην έγχυση, χορηγήστε προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή με παρακεταμόλη (1.000 mg από του στόματος) και διφαινυδραμίνη 12,5 έως 25 mg ενδοφλεβίως ή από του στόματος (ή ισοδύναμα φαρμακευτικά προϊόντα) πριν από την έγχυση του Aucatzyl. Δεν συνιστάται η προφυλακτική χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών.

Παρασκευή του Aucatzyl

Πριν από τη χορήγηση, πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στις μοναδικές πληροφορίες ασθενούς που αναγράφονται στον σάκκο έγχυσης και στο RfIC του Aucatzyl, το οποίο εμφανίζεται στην πύλη προγραμματισμού της Autolus. Το RfIC παρέχεται επίσης στον

κρυογονικό περιέκτη. Ο συνολικός αριθμός των σάκκων έγχυσης του Aucatzyl που θα χορηγηθούν πρέπει επίσης να επιβεβαιώνεται με τις ειδικές ανά ασθενή πληροφορίες στο RfIC.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Aucatzyl πρέπει να μεταφέρεται εντός της εγκατάστασης σε κλειστούς, αδιάρρηκτους, στεγανούς περιέκτες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Aucatzyl πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια, προστατευτικό ρουχισμό και μέσα προστασίας ματιών) για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοιμωδών νόσων.

Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

- Διατηρήστε τον(τους) σάκκο(ους) έγχυσης στη(στις) μεταλλική(ές) κασέτα(ες) και μεταφέρετε το Aucatzyl σε αέρια φάση υγρού αζώτου με ελεγχόμενη πρόσβαση στο κέντρο για φύλαξη σε θερμοκρασία $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (έως ότου να είναι έτοιμο για απόψυξη και χορήγηση).
- **Ο χρόνος εκτός του περιβάλλοντος της αέριας φάσης του υγρού αζώτου θα πρέπει να περιορίζεται στο απολύτως ελάχιστο για να αποφευχθεί η πρόωρη απόψυξη του προϊόντος (συνιστάται να μην υπερβαίνει τα 90 δευτερόλεπτα).**

Προγραμματισμός πριν από την παρασκευή του Aucatzyl

Το ειδικό ανά παρτίδα RfIC και το πρόγραμμα χρονοδιαγράμματος δόσεων του ασθενούς θα παρέχονται στον κρυογονικό περιέκτη και μέσω της πύλης προγραμματισμού.

Επιβεβαιώστε ότι τα αναγνωριστικά του ασθενούς στο RfIC αντιστοιχούν με αυτά στους σάκκους έγχυσης, Εικόνα 1.

1. Βεβαιωθείτε ότι τα αποτελέσματα της αξιολόγησης BM του ασθενούς είναι διαθέσιμα (βλ. παράγραφο 4.2 της Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, Αξιολόγηση του μυελού των οστών).

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Τα αποτελέσματα της αξιολόγησης των βλαστών BM του ασθενούς θα χρησιμοποιηθούν για την επιλογή του κατάλληλου δοσολογικού σχήματος: Δοσολογικό σχήμα για υψηλό φορτίο όγκου εάν το ποσοστό των βλαστών είναι $> 20\%$ ή ασαφές ή δοσολογικό σχήμα για χαμηλό φορτίο όγκου εάν το ποσοστό των βλαστών είναι $\leq 20\%$, βλ. Εικόνα 2.

2. Το πρόγραμμα χρονοδιαγράμματος δόσεων του Aucatzyl, που παρέχεται με το RfIC, συμβάλλει στον καθορισμό του κατάλληλου δοσολογικού σχήματος που θα χορηγηθεί την ημέρα 1 [3 ημέρες (± 1 ημέρα) μετά την ολοκλήρωση της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας] και την ημέρα 10 (± 2 ημέρες). Καταγράψτε τις ακόλουθες πληροφορίες στο πρόγραμμα χρονοδιαγράμματος δόσεων:
 - α. Το ποσοστό των βλαστών από την αξιολόγηση BM του ασθενούς.
 - β. Τον(τους) σειριακό(ούς) αριθμό(ούς) του(των) σάκκου(ων) του Aucatzyl, τον αριθμό του τύπου σάκκου που απαιτείται για κάθε δόση και τον καθορισμένο όγκο που θα χορηγηθεί μέσω σύριγγας (για τη δόση των 10×10^6) που έχει μεταγραφεί από το RfIC.
3. Η συμπλήρωση του προγράμματος χρονοδιαγράμματος δόσεων του Aucatzyl θα παρέχει οδηγίες στον θεράποντα ιατρό όσον αφορά τον αριθμό των σάκκων και την αντίστοιχη απαιτούμενη δόση, καθώς και την παρασκευή του Aucatzyl για τη δόση της ημέρας 1 και της ημέρας 10 (± 2 ημέρες). Το RfIC παρέχει περισσότερες πληροφορίες και βρίσκεται μέσα στο καπάκι του κρυογονικού περιέκτη.

Μεταφορά και απόψυξη

- Χρησιμοποιώντας το συμπληρωμένο πρόγραμμα χρονοδιαγράμματος δόσεων για οδηγίες, μεταφέρετε ΜΟΝΟ την(τις) κασέτα(ες) / τον(τους) σάκκο(ους) έγχυσης που απαιτείται(ούνται) για τη συγκεκριμένη ημέρα χορήγησης της δόσης από τη θέση φύλαξης σε αέρια φάση υγρού αζώτου στο κέντρο σε κατάλληλο δοχείο μεταφοράς (δηλ. σε κρυογονικό περιέκτη αέριας φάσης υγρού αζώτου, με διατήρηση της θερμοκρασίας στους $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) για τη μεταφορά στη θέση απόψυξης του σάκκου.
- Μεταφέρετε τις απαιτούμενες κασέτες μία προς μία, επιβεβαιώνοντας τους σειριακούς αριθμούς του σάκκου του Aucatzyl και τα αναγνωριστικά του ασθενούς σε κάθε επισήμανση σάκκου έγχυσης, βλ. Εικόνα 1.
- **Ο χρόνος εκτός του περιβάλλοντος της αέριας φάσης του υγρού αζώτου θα πρέπει να περιορίζεται στο απολύτως ελάχιστο για να αποφευχθεί η πρόωρη απόψυξη του προϊόντος (συνιστάται να μην υπερβαίνει τα 90 δευτερόλεπτα).**
- Εάν απαιτούνται περισσότεροι από ένας σάκκοι έγχυσης για μια συγκεκριμένη ημέρα χορήγησης της δόσης, αποψύχετε έναν σάκκο έγχυσης κάθε φορά. ΜΗΝ αφαιρείτε τους επόμενους σάκκους από τη θέση φύλαξης σε αέρια φάση υγρού αζώτου ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) έως ότου ολοκληρωθεί η έγχυση του προηγούμενου σάκκου.
- Αφήστε τον σάκκο έγχυσης του Aucatzyl στο περιτύλιγμά του και αποψύξτε στους $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ χρησιμοποιώντας υδατόλουτρο ή μέθοδο ξηρής απόψυξης έως ότου να μην υπάρχουν ορατά παγωμένα συγκρίματα στον σάκκο. Θα πρέπει να κάνετε απαλές μαλάξεις σε κάθε σάκκο έως ότου τα κύτταρα αποψυχθούν. Η απόψυξη κάθε σάκκου έγχυσης διαρκεί από 2 έως 8 λεπτά. Αφαιρέστε από το υδατόλουτρο ή τη συσκευή απόψυξης αμέσως μετά την ολοκλήρωση της απόψυξης. Αφαιρέστε προσεκτικά τον σάκκο έγχυσης από το περιτύλιγμά του προσέχοντας να αποφύγετε τυχόν ζημιά στον σάκκο και τις θύρες.
- Αναμίξτε απαλά το περιεχόμενο του σάκκου για τη διασπορά συγκριμάτων κυτταρικού υλικού και χορηγήστε αμέσως στον ασθενή.
- Μην επανακαταψύχετε και μην ψύχετε το προϊόν που έχει αποψυχθεί.

Οδηγίες έγχυσης

Το Aucatzyl προορίζεται για αυτόλογη και ενδοφλέβια χρήση μόνο. Για την προκαταρκτική φαρμακευτική αγωγή και τη διαθεσιμότητα της τοσιλιζουμάμπης ή κατάλληλης εναλλακτικής αντι-IL-6 θεραπείας (π.χ. σιλτουξιμάμπη), βλ. παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ.

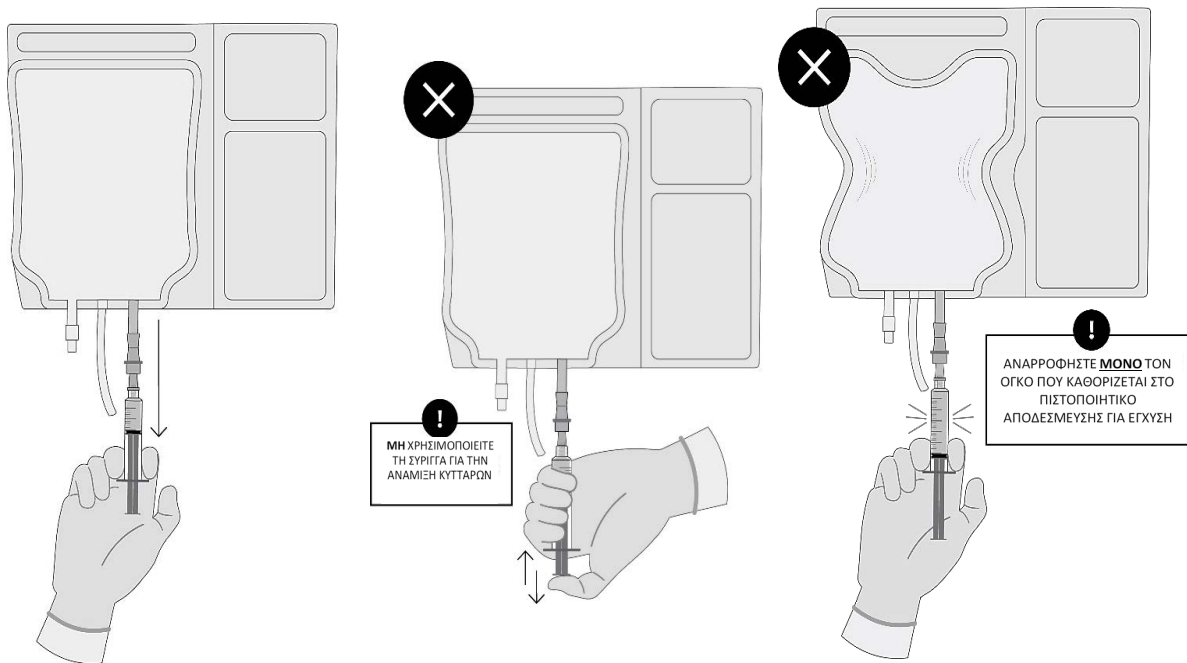
Η ταυτότητα του ασθενούς πρέπει να αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά του ασθενούς στο πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC) και στον σάκκο έγχυσης του Aucatzyl.

Χορήγηση της δόσης των 10×10^6 CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων (έγχυση με σύριγγα)

Η δόση των 10×10^6 κυττάρων πρέπει να χορηγείται μέσω σύριγγας, καθώς αυτός είναι ο μόνος τρόπος χορήγησης του όγκου που καθορίζεται στο RfIC. Η αναρρόφηση της δόσης των 10×10^6 στη σύριγγα θα πρέπει να πραγματοποιείται ως εξής:

- Προετοιμάστε και χορηγήστε το Aucatzyl με χρήση άσηπτης τεχνικής.
- Αναμίξτε απαλά το περιεχόμενο του σάκκου για τη διασπορά συγκριμάτων κυτταρικού υλικού.
- **Ο όγκος που θα χορηγηθεί για τη δόση των 10×10^6 καθορίζεται στο RfIC.**
- Χρησιμοποιήστε τη μικρότερη σύριγγα με άκρο Luer lock που είναι απαραίτητη (1, 3, 5 ή 10 ml) με ακίδα σάκκου Luer lock για να **αναρροφήσετε τον όγκο που καθορίζεται στο RfIC.**
 - ο ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.
 - ο ΜΗ χρησιμοποιείτε τη σύριγγα για την ανάμιξη των κυττάρων, βλ. Εικόνα 3.

Εικόνα 3: Οδηγίες για την έγχυση με σύριγγα για τη δόση των 10×10^6



- Πραγματοποιήστε αρχική πλήρωση της σωλήνωσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) πριν από την έγχυση.
- Μόλις το Aucatzyl αναρροφηθεί στη σύριγγα, επαληθεύστε τον όγκο και χορηγήστε ως ενδοφλέβια έγχυση (ως αργή ώθηση περίπου 0,5 ml/λεπτό) μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής (ή γραμμής πρόσβασης σε μεγάλη περιφερική φλέβα κατάλληλης για προϊόντα αίματος).
- Ολοκληρώστε την έγχυση σε θερμοκρασία δωματίου εντός 60 λεπτών από την απόψυξη και εκπλύνετε τη γραμμή της σωλήνωσης με 60 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
- Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα του Aucatzyl (σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη βιοασφάλεια).

Χορήγηση δόσης των 100×10^6 ή/και των 300×10^6 CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων

- Ανατρέξτε στο RfIC και στο πρόγραμμα χρονοδιαγράμματος δόσεων για τις ακόλουθες λεπτομέρειες:
 - ο Τον όγκο και τον συνολικό αριθμό των CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων που περιέχονται σε κάθε σάκκο έγχυσης.
 - ο Τη δόση που θα χορηγηθεί τη συγκεκριμένη ημέρα χορήγησης της δόσης και τον αριθμό των σάκκων που απαιτούνται για τη χορήγηση της καθορισμένης δόσης των CD19 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων.
 - ο Εάν απαιτούνται περισσότεροι από ένας σάκκοι, αποψύξτε τον επόμενο σάκκο μετά την πλήρη χορήγηση του προηγούμενου σάκκου.
- Πραγματοποιήστε αρχική πλήρωση της σωλήνωσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) πριν από την έγχυση.
- Χορηγήστε το Aucatzyl μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης με τη βοήθεια αντλίας βαρύτητας ή περισταλτικής αντλίας μέσω κεντρικής φλεβικής γραμμής (ή γραμμής πρόσβασης σε μεγάλη περιφερική φλέβα κατάλληλης για προϊόντα αίματος).
 - ο **ΜΗ** χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.
 - ο Πρέπει να εφαρμόζονται άσηπτες τεχνικές κατά την πραγματοποίηση φλεβοπαρακέντησης, τη διάτρηση των θυρών με την ακίδα και κατά τη διάρκεια της διαδικασίας χορήγησης των κυττάρων.

- Αναμίξτε απαλά το περιεχόμενο του σάκκου κατά τη διάρκεια της έγχυσης του Aucatzyl για τη διασπορά συγκριμάτων κυττάρων.
- Εγχύστε ολόκληρο το περιεχόμενο του σάκκου έγχυσης του Aucatzyl σε θερμοκρασία δωματίου εντός 60 λεπτών από την απόψυξη με χρήση αντλίας βαρύτητας ή περισταλτικής αντλίας. Μετά την έγχυση ολόκληρου του περιεχομένου του σάκκου έγχυσης, εκπλύνετε τον σάκκο με 30 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) και κατόπιν εκπλύνετε τη γραμμή σωλήνωσης με 60 ml ενέσιμου διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
- Επαναλάβετε τα βήματα 1-3 για τυχόν επιπλέον σάκκους έγχυσης που απαιτούνται τη συγκεκριμένη ημέρα χορήγησης της δόσης. **Μην** ξεκινήσετε την απόψυξη του επόμενου σάκκου έως ότου να ολοκληρωθεί η έγχυση του προηγούμενου σάκκου.

Παρακολούθηση

- Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται καθημερινά για 14 ημέρες μετά την πρώτη έγχυση για σημεία και συμπτώματα πιθανού CRS, ICANS και άλλων τοξικοτήτων.
- Η συχνότητα παρακολούθησης μετά τις πρώτες 14 ημέρες θα πρέπει να καθορίζεται κατά την κρίση του ιατρού και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση.
- Ζητήστε από τους ασθενείς να παραμείνουν κοντά στο ειδικευμένο κέντρο θεραπείας (χρόνος μετακίνησης έως 2 ώρες) για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την πρώτη έγχυση.

Μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης, θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το Aucatzyl πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν και όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Aucatzyl (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να διακινούνται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ
ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:

- **Χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υπό όρους**

Η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη την αίτηση, θεωρεί ότι η σχέση οφέλους κινδύνου ευνοεί τη σύσταση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας υπό όρους, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.