

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aucatzyl 410×10^6 rakku, infusioonidispersioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Aucatzyl (obekabtagenauteleutseel) on geneetiliselt muundatud autoloogne rakupõhine ravim, mis sisaldab T-rakke, mida on *ex vivo* transdutseeritud, kasutades lentiviirusvektorit, ja mis ekspresseerivad anti-CD19 kimäärset antigeeniretseptorit (CAR), mis koosneb närilise anti-CD19 üheaahelalisest varieeruvast fragmendist, mis on seotud 4-1BB kostimuleeriva domeeni ja CD3-dzeeta signaliseeriva domeeniga.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Üks Aucatzyli patsiendispetsiifiline infusioonikott sisaldab obekabtagenauteleutseeli partiist sõltuvas kontsentratsioonis CAR-positiivseid elujõulisi T-rakke. Aucatzyl sisaldab autoloogseid T-rakke, mida on geneetiliselt muundatud anti-CD19 CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude ekspresseerimiseks. Ravim on pakendatud 3 või enamasse infusioonikotti, mis sisaldavad kokku rakkude infusioonidispersiooni kogu soovitud annuses (410×10^6 CAR-positiivset elujõulist T-rakku) ja mis on suspendeeritud külmsäilituslahuses. Annusevahemik on 308 kuni 513×10^6 CAR-positiivset elujõulist T-rakku.

Ravi kogumaht on vastavalt annustamisviisile jagatud 3 või enamaks muutuva mahuga kotiks, mis sisaldavad $(10 + 100 + 300) \times 10^6$ CAR-positiivset elujõulist T-rakku (vt lõik 4.2).

Ravimi kvantitatiivne teave, sealhulgas manustatavate infusioonikottide arv (vt lõik 6), on esitatud infusiooniks vabastamise sertifikaadil (*Release for Infusion Certificate*, RfIC), mis asub ravimi transportimiseks kasutatava krüokonteineri kaane sees.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 7,5% dimetüülsulfoksiidi (DMSO), kuni 1131 mg naatriumi ja 39 mg kaaliumi koguannuse kohta (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersioon.

Värvitu kuni helekollane väga pärlelav dispersioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aucatzyl on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse ägeda B-eellasrakulise lümfoblastleukeemia raviks 26-aastastel ja vanematel täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Aucatzyli peab manustama kvalifitseeritud ravikeskuses arst, kellel on hematoloogiliste pahaloomuliste kasvaja ravi kogemus ning kes on saanud selle ravimi manustamise ja patsientide haldamise väljaõppe.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi korral peavad enne infusiooni olema kättesaadavad vähemalt üks totalsilizumabi annus ja erakorralise ravi varustus. Ravikeskusele peavad totalsilizumabi lisaannused olema kättesaadavad 24 tunni jooksul (vt lõik 4.4). Erandjuhul, kui totalsilizumab ei ole kättesaadav (nt nappuse tõttu, mis on loetletud Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus), peab tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks olema enne infusiooni saadaval totalsilizumabi asemel sobiv alternatiivne anti-interleukiin (IL)-6 ravi (nt siltuksimab).

Annustamine

Aucatzyl on ette nähtud ainult autoloogseks ja intravenoosseks kasutamiseks (vt lõik 4.4).

Sihtannus on 410×10^6 CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku (vahemik: $308...513 \times 10^6$ CAR-positiivset elujõulist T-rakku), mida tarnitakse 3 või enamas infusioonikotis.

Raviskeem koosneb osadeks jagatud annusest, mis manustatakse 1. ja 10. päeval (± 2 päeva). Annustamisskeemi määrab kasvajakoomus, mida hinnatakse luuüdi blastide protsendi põhjal proovist, mis on võetud 7 päeva jooksul enne lümfotsüütide arvu vähendamise algust (joonis 1).

Tegelikku infundeeritavate rakkude arvu ja mahu kindlaksmääramiseks ning juhiste saamiseks sobivaks annustamisskeemiks tuleb järgida infusiooniks vabastamise sertifikaati ja annustamise ajakava planeerijat (IIIA lisa), mis asub krüokonteineri kaane sees.

Luuüdi hindamine

7 päeva jooksul enne lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi alustamist tuleb biopsia ja/või aspiraadiproovi põhjal saada luuüdi hindamise tulemused. Luuüdi hindamist kasutatakse Aucatzyli annustamisskeemi määramiseks: suure kasvajakoomusega raviskeem, kui blastide protsent on $> 20\%$, või väikese kasvajakoomusega raviskeem, kui blastide protsent on $\leq 20\%$ (vt joonis 1).

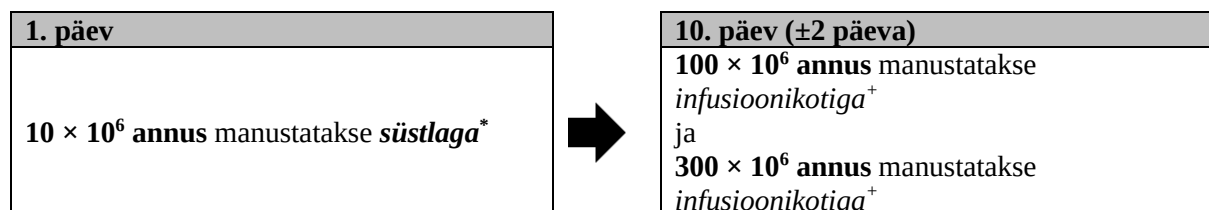
Kui luuüdi hindamise tulemused on ebaselged, tuleb biopsiat või aspireerimist korrata (kuid ainult üks kord). Korduv biopsia või aspireerimine tuleb teha ainult enne lümfotsüütide arvu vähendavat keemiaravi.

Kui tulemused jäävad ebaselgeks, tuleb manustada suure kasvajakoomusega raviskeem (st 10×10^6 annuse manustamine 1. päeval vastavalt joonisele 1).

Joonis 1. Aucatzyli kasvajakoomusega kohandatud osadeks jagatud annuse skeem

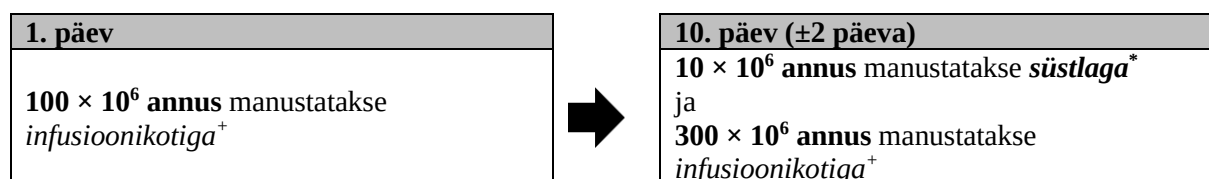
Suure kasvajakoomusega annustamisskeem

(Luuüdi blaste > 20% või ebaselge)



Väikese kasvajakoomusega annustamisskeem

(Luuüdi blaste ≤ 20%)



* Täpne süstlaga manustatav maht on märgitud infusiooniks vabastamise sertifikaadis. 10×10^6 CD19 CAR-positiivse elujõulise T-raku koti konfiguratsioon sisaldab ületäidet ja seetõttu on oluline tõmmata välja ainult ettenähtud maht.

⁺ 100×10^6 ja 300×10^6 annused suspendeeritakse ühes või mitmes infusioonikotis ilma ületäiteta.

Sildamisravi

Ravi määraja valikul võib kasvajakoomuse vähendamiseks või haiguse stabiliseerimiseks kaaluda sildamisravi kasutamist enne infusiooni (vt lõik 5.1).

Eelravi (lümfotsüütide arvu vähendav keemiaravi)

Enne Aucatzyli infusiooni tuleb manustada lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi skeem: fludarabiin (FLU) 30 mg/m^2 ööpäevas intravenosselt ja tsüklofosfamiid (CY) 500 mg/m^2 ööpäevas intravenosselt –6. ja –5. päeval, millele järgneb fludarabiin –4. ja –3. päeval (koguannus: FLU 120 mg/m^2 ; CY 1000 mg/m^2). Tsüklofosfamiidi ja fludarabiini annuse muutmise kohta vt vastavaid tsüklofosfamiidi ja fludarabiini ravimi omaduste kokkuvõtteid.

Patsientidel, kes ei saanud Aucatzyli annust plaanipäraselt 1. päeval, võib kaaluda kordusravi lümfotsüütide arvu vähendava keemiaraviga, kui Aucatzyli annus hilineb rohkem kui 10 päeva. Lümfotsüütide arvu vähendavat keemiaravi ei tohi pärast Aucatzyli esimese annuse manustamist korrata.

Aucatzyli infundeeritakse pärast 3 päeva (±1 päev) möödumist lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi lõpetamisest, et võimaldada vähemalt 48-tunnist väljauhtmist.

Ravi Aucatzyliga tuleb mõnel riskiga patsiendirühmal edasi lükata (vt lõik 4.4). Mürgistuste ohjamiseks võib osutuda vajalikuks teine annuseosa edasi lükata.

Premedikatsioon

Infusioonireaktsiooni tekkevõimaluse minimeerimiseks on soovitatav manustada patsientidele premedikatsiooniks parasetamooli (1000 mg suu kaudu) ja difenhüdramiini $12,5$ kuni 25 mg intravenosselt või suu kaudu (või samaväärseid ravimeid) ligikaudu 30 minutit enne Aucatzyli infusiooni.

Süsteemsete kortikosteroidide profülaktiline kasutamine ei ole soovitatav.

Ravi edasilükkamise põhjused

Ravi AUCATZYLIGA tuleb edasi lükata, kui püsivad eelnevate keemiaravide tõsised kõrvaltoimed, kui patsiendil on raske samaaegne infektsioon või kui tal on aktiivne siirik-peremehe vastu haigus. Kui patsient vajab täiendavat hapnikku, võib AUCATZYLI infundeerida ainult sel juhul, kui see on raviarsti kasu/riski hinnangu põhjal sobiv.

Teise annuseosa edasilükkamise põhjused

Kõrvaltoimete raviks võib pärast esimest annuseosa olla vajalik annus edasi lükata või ravi katkestada, nagu on kirjeldatud tabelis 1.

Tabel 1. Annuse edasilükkamine või ravi katkestamine – juhised kõrvaltoimete riski vähendamiseks

Kõrvaltoime	Aste ^a	Tegevused
		Teine annuseosa 10. päev (±2 päeva)
Tsütokiinide vabanemise sündroom pärast esimest annuseosa	2. aste	Tuleb kaaluda AUCATZYLI infusiooni edasilükkamist kuni 21. päevani, et tsütokiinide vabanemise sündroom saaks taanduda 1. astmele või vähemaks. Kui tsütokiinide vabanemise sündroom püsib pärast 21. päeva, ei tohi teist annust manustada.
	≥ 3. aste	Lõpetada ravi.
Immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (<i>Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> , ICANS) pärast esimest annuseosa (vt lõik 4.4)	1. aste	Tuleb kaaluda AUCATZYLI infusiooni edasilükkamist kuni 21. päevani, et ICANS saaks täielikult laheneda. Kui ICANS püsib pärast 21. päeva, ei tohi teist annust manustada.
	≥ 2. aste	Lõpetada ravi.
Pärast esimest annuseosa kopsudel või südamel avalduv toksilisus ^{b, c}	≥ 3. aste	Lõpetada ravi.
Raske samaaegne infektsioon AUCATZYLI infusiooni ajal (võib mõjutada esimest ja teist annust) (vt lõik 4.4) ^b	≥ 3. aste	Tuleb kaaluda AUCATZYLI infusiooni edasilükkamist kuni 21. päevani, kuni raske samaaegne infektsioon loetakse olevat kontrolli all. Kui raske samaaegne infektsioon püsib pärast 21. päeva, ei tohi teist annust manustada.
Täiendava hapniku vajadus (võib mõjutada esimest ja teist annust) ^{b, c}	≥ 3. aste	Tuleb kaaluda ravi edasilükkamist AUCATZYLIga kuni 21. päevani ainult sel juhul, kui tsütokiinide vabanemise sündroom on vähenenud 1. või vähema astmeni ja ICANS on täielikult taandunud. Kui kõrvaltoime püsib pärast 21. päeva, ei tohi teist annust manustada.

Muud kliiniliselt olulised kõrvaltoimed pärast esimest annuseosa ^b	≥ 3. aste	Tuleb kaaluda ravi edasilükkamist Aucatzyliga kuni 21. päevani ainult sel juhul, kui tsütokiinide vabanemise sündroom on vähenenud 1. või vähema astmeni ja ICANS on täielikult taandunud. Kui kõrvaltoime püsib pärast 21. päeva, ei tohi teist annust manustada.
---	-----------	--

^a Põhineb kõrvalnähtude üldistel terminoloogilistel kriteeriumidel (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE) v5.0. 1. aste on kerge, 2. aste on mõõdukas, 3. aste on raske ja 4. aste on eluohtlik. Kohandatud riikliku vähivõrgustiku (National Comprehensive Cancer Network) versiooni 2.2024 ravijuhistest „CAR T-rakkudega seotud toksilisuse ravi“ (*Management of CAR T-Cell-Related Toxicities*) ja ASTCT/ASBMT konsensuse põhjal.

^b 1. või 2. astme juhtude korral teist annust edasi ei lükata.

^c Kui hapnikuga küllastatus on tervises seisundi tõttu alla 92%.

Jälgimine

Patsiente tuleb jälgida 14 päeva jooksul pärast esimest infusiooni iga päev võimaliku tsütokiinide vabanemise sündroomi, immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (ICANS) ja muude toksilisuste nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.4).

Jälgimise sagedus pärast esimest 14 päeva tuleb määrata arsti äranägemisel ja seda tuleb jätkata veel vähemalt 4 nädalat.

Patsiente tuleb juhendada, et nad jääksid vähemalt 4 nädala jooksul pärast esimest infusiooni kvalifitseeritud ravikeskuse vahetusse lähedusse (kuni 2-tunnise sõidu kaugusele).

Erirühmad

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Aucatzyli ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Aucatzyl on mõeldud ainult autoloogseks ja intravenoosseks kasutamiseks.

Manustamisjuhiseid tuleb rangelt järgida, et annustamisvigu võimalikult vähendada.

- Leukotsüütide arvu vähendavat filtrit ei tohi kasutada. Ravimit ei tohi kiiritada.
- Infusiooniks vabastamise sertifikaadile on lisatud Aucatzyli annuste ajakava planeerija (täidetud patsiendi luuüdi blastide protsendiga ja infusiooniks vabastamise sertifikaadi andmetega), mis aitab määrata sobivat annustamisskeemi annusteks, mis manustatakse 1. ja 10. päeval (± 2 päeva). Infusiooniks vabastamise sertifikaat ja annustamise ajakava planeerija asuvad krüokonteineri kaane sees.
- Aucatzyli sulatamise ja ülekande ajad ja infusiooni kestus tuleb kooskõlastada.
- Tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab infusioonikotil ja infusiooniks vabastamise sertifikaadil olevatele patsiendi identifikaatoritele. Infundeerida ei tohi, kui patsiendispetsiifilisel märgistusel olev teave ei ühti.
- Manustatavate infusioonikottide koguarv tuleb samuti kinnitada patsiendispetsiifilise teabe alusel, mis on esitatud infusiooniks vabastamise sertifikaadil, vt lõik 6.6.

- 10×10^6 annuse manustamiseks vajalik maht on märgitud infusiooniks vabastamise sertifikaadil. Tuleb kasutada väikseimat *Luer-lock* otsaga süstalt, mis on vajalik olenevalt infusiooniks vabastamise sertifikaadil määratud annustamismahust.
- Kui on vaja mitut kotti, tuleb järgmised kotid sulatada alles pärast eelmise koti täielikku manustamist.
- Kogu Aucatzyli infusioonikoti sisu (100×10^6 ja 300×10^6) tuleb infundeerida toatemperatuuril 60 minuti jooksul pärast sulatamist (infusioonikiirus 0,1 kuni 27 ml minutis), kasutades gravitatsiooni või peristaltilist pumpa.

10×10^6 CD19 CAR-positiivse elujõulise T-rakuga annuse manustamine (süstlapõhine infusioon)

10×10^6 rakuga annus tuleb manustada süstlaga, kuna see on ainus viis infusiooniks vabastamise sertifikaadil määratud mahu manustamiseks. **10×10^6 rakuga annus tuleb tõmmata** süstlasse järgmiselt:

- Valmistage ja manustage Aucatzyl aseptilist tehnikat kasutades, kandes kindaid, kaitseriietust ja -prille, et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekandumist.
- Segada koti sisu ettevaatlikult, et rakumaterjali klompe dispergeerida.
- **10×10^6 annuse manustamiseks vajalik maht on märgitud infusiooniks vabastamise sertifikaadil.**
- Infusiooniks vabastamise sertifikaadil märgitud mahu väljatõmbamiseks tuleb kasutada võimalikult väikest *Luer-lock* ühendusega süstalt (1, 3, 5 või 10 ml) koos *Luer-lock* koti adapteriga (või samaväärsega).
 - o **MITTE** kasutada leukotsüütide arvu vähendavat filtrit.
 - o **MITTE** kasutada rakkude segamiseks süstalt.
- Enne infusiooni tuleb voolik eeltäita naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
- Pärast Aucatzyli süstlasse tõmbamist tuleb kontrollida mahtu ja manustada see intravenoosse infusioonina (aeglase süstena ligikaudu 0,5 ml minutis) tsentraalveeni infusioonitee (või veretoodetele sobiva infusioonisüsteemi abil suure perifeersesse veeni).
- Lõpetada infusioon toatemperatuuril 60 minuti jooksul pärast sulatamist ja loputada voolikut 60 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
- Hävitada Aucatzyli kasutamata osa vastavalt kohalikele juhistele.

100×10^6 ja/või 300×10^6 CD19 CAR-positiivse elujõulise T-rakuga annuse manustamine

- Infusiooniks vabastamise sertifikaadilt tuleb vaadata järgmisi üksikasju:
 - o Igas infusioonikotis sisalduv maht ja CD19 CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude koguarv.
 - o Sõltuvalt infusioonikoti konfiguratsioonist ja patsiendi haiguskoormusest võib annuse suspendeerida ühes või mitmes infusioonikotis, mida manustatakse 1. või 10. päeval. Igal annustamispäeval manustatava annuse ja määratud CD19 CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude annuse saamiseks vajalike kottide arvu leiab infusiooniks vabastamise sertifikaadilt ja annuse ajakava planeerijast. Kui on vaja mitut kotti, tuleb järgmine kott sulatada alles pärast eelmise koti täielikku manustamist.
- Enne infusiooni tuleb voolik eeltäita naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
- Aucatzyli tuleb manustada gravitatsiooni kasutades või peristaltilise pumba abil veeniinfusiooni teel tsentraalveeni tee kaudu (või suure perifeerse veeni juurdepääsutee kaudu, mis sobib veretoodetele).
 - o **MITTE** kasutada leukotsüütide arvu vähendavat filtrit.
 - o Veenipunktsiooni (kui see on kohaldatav), portide läbitorkamise ja rakkude manustamise protsessi käigus tuleb kasutada aseptilisi tehnikaid.
- Segada koti sisu Aucatzyli infusiooni ajal ettevaatlikult, et rakumaterjali klompe dispergeerida.
- Kogu Aucatzyli infusioonikoti sisu tuleb infundeerida toatemperatuuril 60 minuti jooksul pärast sulatamist, kasutades gravitatsiooni või peristaltilist pumpa.

- o Kui kogu infusioonikoti sisu on infundeeritud, loputada kotti 30 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ja loputada seejärel voolikut 60 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
- o Korrata samme 1...3 kõigi täiendavate infusioonikottide puhul, mis on sel annustamispäeval vajalikud. **MITTE** alustada järgmise koti sulatamist enne, kui eelmise koti infusioon on lõppenud.

Aucatzyli manustamise kavandamise, ettevalmistamise, manustamise, juhusliku kokkupuute korral võetavate meetmete ja hävitamise juhised on lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes. Arvesse tuleb võtta lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi vastunäidustusi.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Täita tuleb rakupõhiste uudsete ravimite jälgitavuse nõudeid. Ravimi nimetust, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime tuleb jälgitavuse tagamiseks säilitada 30 aastat pärast ravimi aegumiskuupäeva.

Autoloogse kasutamine

Aucatzyl on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks ja seda ei tohi mitte mingil juhul manustada teistele patsientidele. Aucatzyli ei tohi manustada, kui ravimimärgiste teave ja infusiooniks/süstimiseks vabastamise sertifikaadil (RfIC) ei vasta patsiendi isikule.

Üldine

Aucatzyli kättesaadavus tuleb kinnitada enne lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi skeemi alustamist.

Patsiente tuleb enne lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi ja Aucatzyli manustamist kliiniliselt uuesti hinnata, et tagada põhjuste puudumine ravi edasilükkamiseks.

Tuleb arvestada lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi hoiatuste ja ettevaatusabinõudega.

Ravi edasilükkamise või katkestamise põhjused

Aucatzyli ei tohi manustada patsientidele, kellel on kliiniliselt olulised aktiivsed süsteemsed infektsioonid, märkimisväärsete ohutusprobleemide korral pärast lümfotsüütide arvu vähendavat keemiaravi, või patsientidele, kes vajavad oma tervisliku seisundi raviks täiendavat hapnikku (vt lõik 4.2).

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Pärast ravi Aucatzyliga on esinenud tsütokiinide vabanemise sündroomi (vt lõik 4.8). Tsütokiinide vabanemise sündroomi tekkimine on tõenäolisem patsientidel, kellel on suur kasvajakoomus. Tsütokiinide vabanemise sündroom võib tekkida kuni 23 päeva pärast infusiooni. Pärast Aucatzyli infusiooni on teatatud rasketest kõrvaltoimetest. Üldiselt võib CAR T-rakkudega saadud ravi järgne tsütokiinide vabanemise sündroom olla eluohtlik.

Patsiente tuleb nõustada, et nad otsiksid kohe arstiabi, kui tsütokiinide vabanemise sündroomi nähud või sümptomid mingil ajal tekivad.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi esimese nähu korral tuleb patsienti õigeaegselt hinnata hospitaliseerimise ja ravi vajaduse suhtes vastavalt tabelile 2 ja toetava ravi manustamise juhiste. Tsütokiinide vabanemise sündroomi korral tuleb vältida müeloidsete kasvufaktorite kasutamist, nagu granulotsüütide kolooniaid stimuleeriv faktor (G-CSF) või granulotsüütide makrofaagide kolooniaid stimuleeriv faktor (GM-CSF), arvestades tsütokiinide vabanemise sündroomi sümptomite süvenemise võimalust.

Patsiente tuleb jälgida 14 päeva jooksul pärast esimest infusiooni iga päev võimalike tsütokiinide vabanemise sündroomi nähtude ja sümptomite suhtes. Tsütokiinide vabanemise sündroomi kõige sagedasemad nähud olid palavik, hüpotensioon ja hüpoksia. Esimese 14 päeva järel tuleb patsienti jälgida arsti määratud sagedusega ja jätkata jälgimist vähemalt 4 nädalat pärast infusiooni (vt lõik 4.2).

Tsütokiinide vabanemise sündroomi tuleb ravida vastavalt patsiendi kliinilisele seisundile ning vastavalt tabelis 2 toodud tsütokiinide vabanemise sündroomi hindamise ja ravi juhistele. Tsütokiinide vabanemise sündroomi esimese nähu korral tuleb alustada ravi totsilizumabiga või totsilizumabi ja kortikosteroididega.

Enne Aucatzyli infusiooni tuleb veenduda, et igale patsiendile on totsilizumab 24 tunni jooksul kohe kättesaadav. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole saadaval, peab enne infusiooni olema tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks saadaval sobiv alternatiivne anti-IL-6 ravi (nt siltuksimab).

Raske või ravile allumatu tsütokiinide vabanemise sündroomi korral tuleb kaaluda patsiendi hindamist hemofagotsüütilise lümfohistiotsütoosi (HLH) / makrofaagide aktiveerumise sündroomi (MAS) suhtes.

Enne teise infusiooni-/annuseosa alustamist tuleb tagada > 2. astme tsütokiinide vabanemise sündroomi taandumine 1. astmeni või madalamaks.

Tabel 2. Tsütokiinide vabanemise sündroomi astme hindamise ja ravi juhised

Tsütokiinide vabanemise sündroomi aste^a	Anti-IL-6 ravi^b	Kortikosteroidid^c
1. aste Palavik ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	Pikaajalise tsütokiinide vabanemise sündroomi (> 3 päeva) raviks patsientidel või kui on olulised sümptomid, kaasuvad haigused ja/või nad on eakad, tuleb manustada 1 totsilizumabi annus 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni jooksul (mitte üle 800 mg).	Ei ole kohaldatav
2. aste palavik hüpotensiooniga, mis ei vaja vasopressoreid, ja/või hüpoksia, mis nõuab madala pealevooluga hapnikravi ninakanüüli kaudu või hapnikku vabavooluna.	Totsilizumab 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni jooksul (mitte üle 800 mg/annus). Korrata totsilizumabi, kui paranemist ei ole; mitte rohkem kui 3 annust 24 tunni jooksul – maksimaalselt kokku 4 annust. Kui totsilizumabi $\pm$ kortikosteroididega ravivastust ei saavutata, võib lisada siltuksimabi.	Püsiva refraktaarse hüpotensiooni raviks pärast 1...2 anti-IL-6 annust: kaaluda 10 mg deksametasooni manustamist intravenoosselt iga 12...24 tunni järel.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi aste^a	Anti-IL-6 ravi^b	Kortikosteroidid^c
3. aste palavik hüpotensiooniga, mis nõuab vasopressorit koos vasopressiiniga või ilma, ja/või hüpoksia, mis vajab hapnikravi kõrge pealevooluga ninakanüüli kaudu, näomaski, reservuaarkotiga maski või Venturi maski kaudu.	Totsilizumab nagu 2. astme ^c korral, kui 24 tunni jooksul maksimaalset annust ei saavutatud.	10 mg deksametasooni intravenoosselt iga 6...12 tunni järel. Kui on refraktaarne, ravida nagu 4. astme korral.
4. aste palavik hüpotensiooniga, mis vajab mitut vasopressorit (välja arvatud vasopressiin); ja/või hüpoksia, mis nõuab positiivset rõhku (nt CPAP, BiPAP, intubatsioon ja mehaaniline ventilatsioon).	Totsilizumab nagu 2 ^c . astme korral, kui 24 tunni jooksul maksimaalset annust ei saavutatud.	10 mg deksametasooni intravenoosselt iga 6 tunni järel. Kui on refraktaarne, kaaluda 3 metüülprednisolooni annust 1000 mg intravenoosselt. Kui on refraktaarne, kaaluda annustamist iga 12 tunni järel.

BiPAP (*bilevel positive airway pressure*) = kahetasandiline positiivne respiratoorne rõhk; CPAP (*continuous positive airway pressure*) = pidev positiivne respiratoorne rõhk; CRS (*cytokine release syndrome*) = tsütokiinide vabanemise sündroom; CTCAE = kõrvaltoimete üldised terminoloogilised kriteeriumid; IL = interleukiin; NCI (*National Cancer Institute*) = USA Riiklik Vähiinstituut.

^a Põhineb ASTCT/ASBMT-I (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy/American Society for Blood and Marrow Transplantation*, Ameerika Siirdamise ja Rakuteraapia Ühingu / Ameerika Vere ja Luuüdi Siirdamise Ühingu) ühtsel hindamissüsteemil ja NCI CTCAE versioonil 5.0.

^b Vt iga iga ravimi määramise teavet > iga aine ravimiteavet.

^c Pärast iga annust hinnata järgmiste annuste vajadust.

Immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (ICANS)

Aucatzyliga ravitud patsientidel on täheldatud raskeid, eluohtlikke või surmaga lõppevaid neuroloogilisi kõrvaltoimeid, mida nimetatakse ICANS-iks (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida ICANS-i nähtude ja sümptomite suhtes ning neid tuleb nõustada, et nad otsiksid kohe arstiabi, kui neurotoksilisuse nähud või sümptomid mingil ajal tekivad. Ajutised neuroloogilised sümptomid võivad olla heterogeensed ja hõlmata entsefalopaatiat, afaasiat, letargiat, peavalu, värinat, ataksiat, unehäiret, ärevust, agitatsiooni ja psühhoosinähte. Tõsiste reaktsioonide hulka kuuluvad epileptilised hood ja teadvushäired.

Välistada muud neuroloogiliste nähtude või sümptomite põhjused. Ettevaatlik tuleb olla ravimpreparaatide määramisel, mis võivad põhjustada kesknärvisüsteemi depressiooni, välja arvatud krambivastane ravi, mida tuleb määrata vastavalt ICANS-ile tabelis 3. ≥ 2. astme neurotoksilisuse korral tuleb teha elektroentsefalogramm (EEG) krambihoogude aktiivsuse suhtes.

Kui ICANS-i avaldumise ajal kahtlustatakse samaaegset tsütokiinide vabanemise sündroomi, tuleb manustada järgmisi ravimeid:

- Kortikosteroidid vastavalt agressiivsemale sekkumisele, mis põhineb tsütokiinide vabanemise sündroomi ja ICANS-i astmetel tabelis 2 ja tabelis 3.
- Totsilizumab vastavalt tsütokiinide vabanemise sündroomi astmele tabelis 2.
- Krambihoogude vastane ravi vastavalt ICANS-ile tabelis 3.

ICANS-i kahtluse korral tuleb vähemalt kaks korda ööpäevas teha neuroloogiline hindamine ja astme

määramine, sealhulgas kognitiivne ja motoorse nõrkuse hindamine. ≥ 2 . astme neurotoksilisuse korral tuleb neurotoksilisuse esimese nähu korral konsulteerida neuroloogiga ning teha MRT-uuring kontrastainega või ilma (või aju KT, kui MRT ei ole teostatav).

ICANS-i kahtluse korral tuleb ravida vastavalt tabelis 3 toodud soovitudele.

Aspiratsiooni ettevaatusabinõuna on patsientidele soovitatav intravenoosne hüdratsioon. Raskete või eluohtlike neuroloogiliste toksilisuste korral tuleb tagada toetav intensiivravi.

Enne teise infusiooni/annuseosaga alustamist tuleb tagada sobiv ravi ja võimaliku > 1 . astme ICANS-i lahenemine (vt lõik 4.2).

Tabel 3. Kõrvaltoime ICANS-i hindamise ja ravi juhised (kõik astmed)

ICANS-i aste ^a	Samaaegse tsütokiinide vabanemise sündroom	Ilma samaaegse tsütokiinide vabanemise sündroomita
1. aste ICE skoor ^b : 7...9 ilma teadvuse languseta.	Totsilizumab 8 mg/kg intravenoosselt 1 tunni jooksul (mitte üle 800 mg). ^c	Toetav ravi.
2. aste ICE skoor ^b : 3...6 ja/või kerge unisus ärkamisega hääle peale.	Totsilizumab 1^c. astme korral, Täiendav ravi vt veerus „Ilma samaaegse tsütokiinide vabanemise sündroomita“. ≥ 2. astme tsütokiinide vabanemise sündroomiga seotud neurotoksilisuse korral kaaluda patsiendi üleviimist intensiivravi osakonda.	- Toetav ravi. 1 annus 10 mg intravenoosselt ja uuesti hinnata. Võib korrata iga 6...12 tunni järel, kui paranemist ei toimu. - Kaaluda krampihoogude profülaktikaks krampihoogude vastase ravi (nt levetiratsetaami) kasutamist.
3. aste ICE skoor ^b : 0...2 ja/või teadvuse langus ärkamisega ainult taktilise stiimuli korral ja/või fokaalne või generaliseerunud kliiniline krampihoog, mis laheneb kiiresti, või mittekonvulsioonilised EEG-l nähtavad krampihood, mis taanduvad sekkumisega. ja/või fokaalne või lokaalne ödeem neuroloogilisel piltuuringul.	Totsilizumab nagu 1.^c astme korral Täiendav ravi vt veerus „Ilma samaaegse tsütokiinide vabanemise sündroomita“.	- Soovitatav intensiivravi. 10 mg deksametasooni intravenoosselt iga 6 tunni järel või metüülprednisoloon 1 mg/kg intravenoosselt iga 12 tunni järel. - Kui patsiendil on püsiv ≥ 3. astme neurotoksilisus, kaaluda neuroloogilise piltuuringu (KT või MRT) kordamist iga 2...3 päeva järel. - Kaaluda krampihoogude profülaktikaks krampihoogude vastase ravi (nt levetiratsetaami) kasutamist.

4. aste ICE skoor ^b: 0 (patsient ei ärka ja ei suuda ICE-d täita) ja/või stuupor või kooma ja/või eluohtlik pikaajaline krampihoog (≥ 5 minutit) või korduvad kliinilised või elektrilised krampihood vahepeal algtasemele tagasi pöördumata ja/või difuusne ajuturse neuroloogilisel piltuuringul, detserebraalne või dekortikaalne rigiidsus või papillödeem, VI kraniaalnärvi halvatus või Cushingi triaad.	Totsilizumab nagu 1.^c astme korral Täiendav ravi vt veerus „Ilma samaaegse tsütokiinide vabanemise sündroomita“.	• Intensiivravi, kaaluda hingamisteede kaitseks mehaanilist ventilatsiooni. • Suures annuses steroidid. • Kui patsiendil on püsiv ≥ 3. astme neurotoksilisus, kaaluda neuroloogilise piltuuringu (KT või MRT) kordamist iga 2...3 päeva järel. • Ravida konvulsiivset epileptilist seisundit vastavalt raviasutuse juhenditele.
--	---	--

ASTCT = Ameerika Siirdamise ja Rakuravi Ühing; ASBMT = Ameerika Vere ja Luuüdi Siirdamise Ühing; CAT = kimäärne antigeenireseptor; CRS (*chimeric antigen receptor*) tsütokiinide vabanemise sündroom; KT = kompuutertomograafia; ICE (*immune effector cell-associated encephalopathy*) = immuunefektorakkudega seotud entsefalopaatia; EEG = elektroentsefalogramm; ICANS = immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom; ICP (*intracranial pressure*) = intrakraniaalne rõhk; IL = interleukiin; i.v. = intravenoosne; MRT = magnetresonantstomograafia; NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) = USA Riiklik Vähivõrgustik.

- ^a Kohandatud väljaannetest ASTCT/ASBMT ICANS konsensus ja NCCN versioon 1.2025 ravijuhistest „CAR T-rakkudega seotud toksilisuse ravi“. ICANS-i astme määrab selle kõige raskem näht (ICE skoor, teadvuse tase, krampihoog, motoorsed leiud, ICP/ajuturse suurenemine), mis ei ole seotud ühegi muu põhjusega.
- ^b Teadvuse langus ei tohi olla tingitud muudest põhjustest (nt ei tohi olla kasutanud sedatiivseid ravimpreparaate).
- ^c Korrata totsilizumabi iga 8 tunni järel vastavalt vajadusele, kui ei reageeri i.v. vedelikele või lisahapniku annuse suurendamisele. Piirduda maksimaalselt 3 annusega 24 tunni jooksul; maksimaalselt kokku 4 annust. Totsilizumabi puudumisel tuleb manustada sobivat alternatiivset anti-IL-6 ravi (nt siltuksimab).

Pikaajalised tsütopeeniad

Uuringus FELIX esines pärast Auczzyli infusiooni väga sageli 3. astme või kõrgema astme pikaajalisi tsütopeeniasid, sealhulgas trombotsütopeeniat ja neutropeeniat (vt lõik 4.8). Patsientidel võib esineda tsütopeeniasid mitu nädalat pärast lümfotsüütide arvu vähendavat keemiaravi ja Auczzyli infusiooni. Enamikul patsientidest, kellel esines 1. kuul pärast ravi Auczzyliga 3. astme tsütopeenia, vähenes see 3. kuul 2. astmeni või madalamaks.

Pärast Auczzyli infusiooni tuleb jälgida patsiendi vererakkude arve. Pikaajalisi tsütopeeniasid tuleb ravida vastavalt raviasutuse juhenditele.

Rasked infektsioonid

Auczzyli ei tohi manustada patsientidele, kellel on kliiniliselt olulised aktiivsed süsteemsed infektsioonid. Patsiente tuleb jälgida infektsiooni nähtude ja sümptomite suhtes enne ja pärast Auczzyli infusiooni ja selle ajal ning neid tuleb sobivalt ravida. Enne teise annuse manustamist tuleb tagada infektsioonide sobiv profülaktika ja ravi (vt lõik 4.2) ja raske samaaegse infektsiooni täielik taandumine.

Pärast Auczylgi saamist tekkisid patsientidel rasked infektsioonid, sealhulgas eluohtlikud või surmaga lõppevad infektsioonid. Pärast Auczylgi infusiooni täheldati patsientidel 3. astme või kõrgema astme febrilset neutropeeniat (vt lõik 4.8) ja see võib esineda samaaegselt tsütokiinide vabanemise sündroomiga. Febrilse neutropeenias korral tuleb infektsiooni hinnata ja ravida laia toimespektriga antibiootikumide, vedelike ja muu toetava raviga, nagu meditsiiniliselt näidustatud.

Immunosupressiooniga patsientidel on teatatud eluohtlikest ja surmaga lõppevatest oportunistlikest infektsioonidest, sealhulgas dissemineerinud seeninfektsioonidest ja viiruste (nt HHV-6) reaktivatsioonist. Neuroloogiliste nähtudega patsientidel tuleb kaaluda nende infektsioonide võimalikkust ja teha asjakohased diagnostilised hindamised.

Viiruse reaktivatsioon

B-rakkude vastu suunatud ravimitega ravitud patsientidel võib tekkida viiruse reaktivatsioon, nt HBV reaktivatsioon, mis võib põhjustada fulminantset hepatiiti, maksapuudulikkust ja surma.

Hüpogammaglobulineemia

Hüpogammaglobulineemiat põhjustab B-rakkude aplaasia ja seda on esinenud pärast ravi CD19 CAR T-rakkudega normaalsete B-rakkude ammendumise tagajärjel. Auczylgiga ravitud patsientidel teatati hüpogammaglobulineemiast (vt lõik 4.8).

Hüpogammaglobulineemia muudab patsiendid infektsioonidele vastuvõtlikumaks. Pärast ravi Auczylgiga tuleb jälgida immunoglobuliinide sisaldust ja ravida patsienti vastavalt raviasutuse juhenditele, sealhulgas rakendada infektsioonivastaseid ettevaatusabinõusid, kasutada profülaktilist ravi antibiootikumide või viirusvastaste ravimitega ja immunoglobuliinide asendamist.

Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos ja makrofaagide aktiveerumise sündroom

Pärast ravi Auczylgiga teatati HLH/MAS-i sündroomist (vt lõik 4.8). Ravida tuleb vastavalt raviasutuse standardravile.

Varasem tüvirakkude siirdamine (siirik-peremehe vastu haigus)

Auczylgi ei ole soovitatav manustada 3 kuu jooksul pärast allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamist (*haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT), kuna Auczylgi võib siirik-peremehe vastu haigust süvendada.

Leukaferes Auczylgi tootmiseks tuleb teha vähemalt 3 kuud pärast allogeenset HSCT-d.

Sekundaarsed pahaloolumulised kasvaja, sealhulgas T-rakkudelt pärinevad

Auczylgiga ravitud patsientidel võib tekkida sekundaarne pahaloolumuline kasvaja. T-rakkude pahaloolumulistest kasvajatest on teatatud pärast hematoloogiliste pahaloolumuliste kasvaja ravi BCMA- või CD19-suunatud CAR T-rakkudega. T-rakkude pahaloolumulistest kasvajatest, sealhulgas CAR-positiivsetest pahaloolumulistest kasvajatest, on teatatud nädalate jooksul ja kuni mitu aastat pärast CD19- või BCMA-suunatud CAR T-rakuravi manustamist. On esinenud surmaga lõppenud juhtumeid.

Patsiente tuleb jälgida kogu elu sekundaarsete pahaloolumuliste kasvaja nähtude suhtes. Teisese pahaloolumulise kasvaja esinemisel tuleb ettevõttega ühendust võtta, et saada juhiseid patsiendilt testimiseks proovide kogumiseks.

Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

Uuringus FELIX täheldati tuumori lüüsi sündroomi, mis võib olla raske. Tuumori lüüsi sündroomi riski minimeerimiseks peavad suure kasvajakooormusega patsiendid enne Auczylgi infusiooni saama

tuumori lüüsi sündroomi profülaktikat vastavalt standardravi juhenditele. Pärast Aucatzyli infusioone tuleb patsienti jälgida tuumori lüüsi sündroomi nähtude ja sümptomite suhtes ja neid ravida vastavalt standardravi juhenditele.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Aucatzylis sisalduva DMSO tõttu võivad tekkida tõsised ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia.

Nakkusetekitaja ülekandumine

Kuigi Aucatzyli on testitud steriilsuse ja mükoplasma suhtes, on olemas nakkusetekitajate ülekandumise risk. Seetõttu peavad Aucatzyli manustavad tervishoiutöötajad jälgima ravi järel patsiente infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning vajaduse korral asjakohaselt ravima.

Viroloogiliste uuringute häirimine

Kuna Aucatzyli loomiseks kasutatud lentiviirusvektor ja HIV sisaldavad piiratud hulgal lühikesi identseid geneetilise info lõike, võib mõni HIV-nukleiinhappe test anda valepositiivse tulemuse.

Seroloogilised analüüsid

HBV, HCV, HIV ja teiste nakkusetekitajate suhtes skriinimine tuleb teha vastavalt kliinilistele juhiste eelne rakkude kogumist tootmiseks (vt lõik 4.2). Aktiivse HIV-, aktiivse HBV- või aktiivse HCV-infektsiooniga patsientide leukaferesi materjali ei aktsepteerita tootmiseks.

Vere-, elundi-, koe- ja rakudoonorlus

Aucatzyliga ravitud patsiendid ei tohi annetada siirdamiseks verd, elundeid, kudesid ega rakke. See teave kantakse patsiendi kaardile, mis tuleb anda patsiendile pärast ravi.

Aktiivne kesknärvisüsteemi lümfoom

Selle ravimi kasutamisega on vähe kogemusi patsientidel, kellel on aktiivne kesknärvisüsteemi lümfoom, mis on määratletud kui piltuuringuga kinnitatud aju metastaasid. Asümptomaatilisi patsiente, kellel on maksimaalne kesknärvisüsteemi haigus (KNS-2, määratletud kui vere valgeliblede arv < 5/µl liikvoris koos lümfoblastide esinemisega) ilma kliiniliselt ilmsete neuroloogiliste muutusteta, raviti Aucatzyliga, kuid andmed sellel populatsioonis on piiratud. Seetõttu ei ole nendel populatsioonidel Aucatzyli kasu/riski suhet kindlaks tehtud.

Samaaegne haigus

Uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel on anamneesis või aktiivne kesknärvisüsteemi häire või ebapiisav neeru-, maksa-, kopsu- või südamefunktsioon. Need patsiendid on allpool kirjeldatud kõrvaltoimete tagajärgede suhtes tõenäoliselt haavatavamad ja vajavad erilist tähelepanu.

Varasem ravi anti-CD19 raviga

Aucatzyli ei soovitata kasutada, kui patsiendil on CD19-negatiivne haigus või kui CD19 staatus ei ole kinnitatud.

Pikaajaline jälgimine

Eeldatakse, et patsiendid kaasatakse pikaajalisse järelkontrolli uuringusse või registrisse, et Aucatzyli pikaajalisest ohutusest ja efektiivsusest paremini aru saada.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab 1131 mg naatriumi ühes sihtannuses, mis on võrdne 57%-ga Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Kaaliumisaldus

Ravim sisaldab 39 mg kaaliumi ühes sihtannuses, mis on võrdne 1%-ga WHO poolt soovitatud kaaliumi minimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 3,51 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Süsteemsete kortikosteroidide profülaktiline kasutamine võib häirida Aucatzyli aktiivsust. Seetõttu ei ole süsteemsete kortikosteroidide profülaktiline kasutamine enne infusiooni soovitatav (vt lõik 4.2).

Totsilizumabi või kortikosteroidide manustamine tsütokiinide vabanemise sündroomi ja ICANS-i raviks ei mõjutanud leviku ja püsivuse määra ega ulatust.

Elusvaktsiinid

Elusviirusi sisaldavate vaktsiinidega immuniseerimise ohutust Aucatzyliga ravi ajal või järel ei ole uuritud. Ettevaatusmeetmena ei ole elusvaktsiinidega vaksineerimine soovitatav vähemalt 6 nädala jooksul enne lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi algust, Aucatzyliga ravi ajal ja kuni immunoloogilise taastumiseni pärast ravi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised/rasestumisvastased meetmed meestel ja naistel

Rasestumisvõimelisi naisi tuleb enne Aucatzyli ravi alustamist kontrollida raseduse suhtes. Aucatzyli ei tohi kasutada rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Teavet tõhusa rasestumisvastase vahendi vajaduse kohta lümfotsüütide arvu vähendavat keemiaravi saavatel patsientidel vaadake lümfotsüütide arvu vähendava ravi väljakirjutamise teabest.

Puuduvad piisavad kasutamisanndmed, et anda soovitus rasestumisvastaste vahendite kasutamise kestuse kohta pärast ravi Aucatzyliga.

Rasedus

Obekabtageenautoleutseeli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Aucatzyliga ei ole tehtud loomade reproduktiiv- ja arengutoksilisuse uuringuid, et hinnata, kas see võib rasedatele manustamisel loodet kahjustada (vt lõik 5.3).

Ei ole teada, kas obekabtageenautoleutseel võib lootele üle kanduda. Toimemehhanismi põhjal võivad transdutseeritud rakud läbida platsentaarbarjääri ja põhjustada lootel toksilisust, sealhulgas B-raku lümfotsütopeeniat. Seetõttu ei ole Aucatzyli soovitatav kasutada rasedatel. Rasedaid tuleb teavitada võimalikest riskidest lootele.

Rasedust pärast ravi Aucatzyliga tuleb arutada raviarstiga.

Aucatzyliga ravitud emade vastsündinutel tuleb kaaluda immunoglobuliinide sisalduse ja B-rakkude hindamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas obekabtagenautoleutseeli rakud erituvad rinnapiima või kanduvad üle rinnaga toidetavale lapsele. Riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada. Imetavaid naisi peab raviarst nõustama võimaliku riski suhtes rinnaga toidetavale lapsele.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed Aucatzyli mõju kohta fertiilsusele. Mõju isas- ja emasloomade fertiilsusele ei ole loomkatsetes hinnatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Aucatzyl mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Neuroloogiliste nähtude, sealhulgas vaimse seisundi muutuste või krampihoogude tõttu peavad patsiendid hoiduma raskete või potentsiaalselt ohtlike masinate juhtimisest või kasutamisest kuni vähemalt 8 nädalat pärast infusiooni või kuni neuroloogilise nähu leevendamiseni raviarsti poolt.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad mittelaboratoorsed mis tahes astmes kõrvaltoimed olid tsütokiinide vabanemise sündroom (68,5%), infektsioonid – täpsustamata patogeen (44,9%), lihas-skeleti valu (31,5%), pürekia (29,1%), valu (27,6%), iiveldus (26,0%), kõhulahtisus (25,2%), peavalu (23,6%), väsimus (22,0%) ja hemorraagia (21,3%).

Kõige sagedamad 3. või kõrgema astme mittelaboratoorsed kõrvaltoimed olid infektsioonid – täpsustamata patogeen (24,4%), febrilne neutropeenia (23,6%), viirusinfektsioonid (13,4%) ja bakteriaalsed nakkushaigused (11,0%).

Mis tahes astmes kõige sagedamad tõsised kõrvaltoimed olid infektsioonid – täpsustamata patogeen (20,5%), febrilne neutropeenia (13,4%), ICANS (9,4%), tsütokiinide vabanemise sündroom (7,9%), sepsis (7,9%) ja pürekia (7,1%).

Kõige sagedamad 3. või 4. astme laboratoorsed kõrvalekalded olid neutropeenia (98,4%), leukotsüütide vähenemine (97,6%), lümfotsüütide vähenemine (95,3%), trombotsütopeenia (77,2%) ja aneemia (65,4%).

Lümfotsüütide arvu vähendav keemiaravi enne Aucatzyli manustamist aitab samuti kaasa laboratoorsete kõrvalekallete tekkimisele.

Kõrvaltoimete tabel

Tabelis 4 on kokku võetud kõrvaltoimed kokku 127 patsiendil, kes said Aucatzyli Ib ja II faasi uuringus FELIX. Need kõrvaltoimed on esitatud regulatiivtegevuste meditsiinisõnastikus (MedDRA) organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$) ja sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 4. Aucatzyli kasutamisel tuvastatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid		
	Väga sage	Infektsioonid – patogeen täpsustamata Bakteriaalsed nakkushaigused

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
		COVID-19 Viiruslikud nakkushaigused, v.a COVID-19 Seennakkushaigused Sepsis
Vere ja lümfisüsteemi häired		
	Väga sage	Neutropeenias ^a Leukopeenia ^a Lümfopeenias ^a Trombotsütopeenias ^a Aneemias ^a Febriilne neutropeenias Koagulopaatias
Immuunsüsteemi häired		
	Väga sage	Tsütokiinide vabanemise sündroom
	Sage	Hüpogammaglobulineemia Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos Siirik-peremehe vastu haigus
Ainevahetus- ja toitumishäired		
	Väga sage	Vähenenud söögiisu
Psühhiaatrilised häired		
	Sage	Deliirium ^b
Närvisüsteemi häired		
	Väga sage	Peavalu Immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom Entsefalopaatias ^c Pearinglus
	Sage	Tremor
Südame häired		
	Väga sage	Tahhükardia
	Sage	Arütmias Südamepuudulikkus Südamepekslemine
Vaskulaarsed häired		
	Väga sage	Hüpotensioon Hemorraagia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
	Väga sage	Köha
Seedetrakti häired		
	Väga sage	Iiveldus Kõhulahtisus Oksendamine Kõhuvalu Kõhukinnisus
	Sage	Stomatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
	Väga sage	Lööve
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
	Väga sage	Lihaskoe valu
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
	Väga sage	Püreeksias Valu Väsimus Turse

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
	Sage	Külmavärinad
Uuringud		
	Väga sage	Alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^a Kehakaalu vähenemine Hüperferritineemia Aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine ^a
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		
	Sage	Infusiooniga seotud reaktsioon

^a Esinemissagedus 3. või kõrgema astme laboratoorse parameetri alusel.

^b Deliirium hõlmab agiteeritust, deliiriumi, desorientatsiooni, hallutsinatsiooni, ärrituvust.

^c Entsefalopaatia hõlmab afaasiat, kognitiivseid häireid, segasusseisundit, teadvuse langust, tähelepanuhäireid, düsatriat, düsgraafiat, entsefalopaatiat, letargiat, mäluhäireid, vaimse seisundi muutusi, posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroomi, unisust.

Valitud kõrvaltoimetest teatamine

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Tsütokiinide vabanemise sündroomist teatati 68,5%-l patsientidest, sealhulgas 3. astme tsütokiinide vabanemise sündroomist 2,4%-l patsientidest. Mediaanaeg mis tahes raskusastmega tsütokiinide vabanemise sündroomi alguseni oli 8 päeva pärast esimest infusiooni (vahemik: 1...23 päeva) mediaanse kestusega 5 päeva (vahemik: 1...21 päeva).

Uuringus FELIX oli 80%-l patsientidest, kellel esines tsütokiinide vabanemise sündroom, lümfotsüütide arvu vähendamise ajal luuüdis $\geq 5\%$ blaste, 39%-l patsientidest esines luuüdis $> 75\%$ blaste. Tsütokiinide vabanemise sündroomi kõige sagedasemad ilmingud patsientidel, kellel esines tsütokiinide vabanemise sündroom, olid palavik (68,5%), hüpotensioon (25,2%) ja hüpoksia (11,8%).

Enamikul patsientidest esines tsütokiinide vabanemise sündroom pärast Aucatzyli esimest, kuid enne teist infusiooni. 87 patsiendil, kellel esines tsütokiinide vabanemise sündroom, tekkis 64,3%-l tsütokiinide vabanemise sündroom pärast Aucatzyli esimest, kuid enne teist infusiooni mediaanajaga alguseni 6 päeva (vahemik: 3...9 päeva). Mediaanaeg alguseni pärast teist infusiooni oli 2 päeva (vahemik: 1...2 päeva). Tsütokiinide vabanemise sündroomi esmane ravi oli totalsilizumabiga (75,9%), kuid patsiendid said ka kortikosteroide (22,9%) ja muid tsütokiinidevastaseid ravimeid (13,8%), vt lõik 4.4.

Hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos (HLH) / makrofaagide aktiveerumise sündroom (MAS)

Pärast ravi Aucatzyliga võib tekkida HLH/MAS, sh rasked ja eluohtlikud reaktsioonid. HLH/MAS-ist teatati 1,6%-l patsientidest ning see hõlmas 3. ja 4. astme nähte, mis algasid vastavalt 22. ja 41. päeval. Ühel patsiendil tekkis pärast Aucatzyli infusiooni samaaegne ICANS (vt lõik 4.4).

Immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroom

ICANS-i esines 29 patsiendil (22,8%). ≥ 3 . astme ICANS tekkis 9 patsiendil (7,1%) pärast ravi Aucatzyliga. Ühel patsiendil (1,1%) esines 4. astme ICANS. Kõige sagedamad sümptomid olid segasusseisund (9,4%) ja treemor (4,7%).

Uuringus FELIX oli enamikul patsientidest, kellel esines ICANS (89,7%), ja kõigil patsientidel, kellel esines ≥ 3 . astme ICANS, lümfotsüütide arvu vähendava ravi ajal $> 5\%$ blaste luuüdis. Patsientide hulgas, kellel esines ≥ 3 . astme ICANS, esines 5 patsiendil luuüdis $> 75\%$ blaste.

Mediaanaeg ICANS-i nähtude alguseni oli 12 päeva (vahemik: 1...31 päeva), mediaanne kestus oli 8 päeva (vahemik: 1...53 päeva). Mediaanaeg ICANS-i nähtude tekkeni pärast esimest infusiooni ja

enne teist infusiooni oli 8 päeva (vahemik: 1...10 päeva) ja 6,5 päeva (vahemik: 2...22 päeva) pärast teist infusiooni. ICANS tekkis pärast teist infusiooni enamikul patsientidest (62,1%).

24 patsienti said ICANS-i ravi. Kõik ravitud patsiendid said suures annuses kortikosteroide ja 12 patsienti said profülaktiliselt epilepsiaravimeid (vt lõik 4.4).

Pikaajaline tsütopeenia

Ohutuskogumis (N = 127) oli mediaanaeg Aucatzyli infusiooni päevast kuni neutrofiilide taastumiseni $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja $\geq 1 \times 10^9/l$ (vastavalt skriinimisel määratud arvudele) vastavalt 0,8 kuud ja 1,9 kuud.

≥ 3 . astme tsütopeeniat täheldati 1. kuul pärast infusiooni 68,5%-l patsientidest, sh neutropeeniat (57,5%) ja trombotsütopeeniat (52,0%). 3. astme või kõrgema astme tsütopeeniat täheldati 3. kuul pärast Aucatzyli infusiooni 21,3%-l patsientidest, sh neutropeeniat (13,4%) ja trombotsütopeeniat (13,4%) (vt lõik 4.4).

Infektsioonid

Aucatzyli infusiooni järgseid infektsioone (kõik astmed) esines 70,9%-l patsientidest. 3. või 4. astme mitte-COVID-19 infektsioone esines 44,9%-l patsientidest, sealhulgas täpsustamata patogeeni (24,4%), bakteriaalseid infektsioone (11,0%), sepsist (10,2%), viiruslikke (5,5%) ja seeninfektsioone (4,7%).

Surmaga lõppenud täpsustamata patogeeni infektsioone esines 0,8%-l patsientidest. Surmaga lõppenud sepsist esines 3,9%-l patsientidest.

3. astme või kõrgema astme febrilset neutropeeniat täheldati 23,6%-l patsientidest pärast Aucatzyli infusiooni ja see võib olla samaaegne tsütokiini vabanemise sündroomiga (vt lõik 4.4).

Hüpogammaglobulineemia

Hüpogammaglobulineemiat esines 9,4%-l patsientidest, keda raviti Aucatzyliga, sealhulgas 2 juhul (1,6%) 3. astme hüpogammaglobulineemiat (vt lõik 4.4).

Immunogeensus

Aucatzyli humoraalset immunogeensust mõõdeti Aucatzyli vastaste ravimivastaste antikehade tuvastamise analüüsiga. Uuringus FELIX oli 8,7%-l patsientidest enne infusiooni CD19-vastaste CAR antikehade test positiivne. Ravist põhjustatud CD19-vastaseid CAR antikehi tuvastati 1,6%-l patsientidest. Puuduvad tõendid selle kohta, et olemasolevad või infusioonijärgsed CD19-vastased antikehad mõjutaksid Aucatzyli efektiivsust, ohutust, algset levikut ja püsivust.

Aucatzyli rakulist immunogeensust hinnati T-rakkude ravivastuse tuvastamiseks ELI-spot immunoensüümmeetodiga, mis mõõtis gammainterferooni (IFN- γ) tootmist vastusena täispikale CD19-vastasele CAR-ile. Ainult 3,1% (3/96) patsientidest olid pärast infusiooni rakulise immunogeensuse tulemuste kohaselt (IFN- γ) positiivsed. Puuduvad tõendid selle kohta, et rakuline immunogeensus mõjutaks Aucatzyli algse leviku ja püsivuse kineetikat või Aucatzyli ohutust või efektiivsust.

Sekundaarsed pahaloomulised kasvaja

Pärast ravi teiste CAR T-rakkude ravimitega on teatatud järgmis(t)est kõrvaltoime(te)st, mis võivad tekkida ka pärast ravi Aucatzyliga: T-rakkudest pärinev sekundaarne pahaloomuline kasvaja.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes täheldati esimese annuse manustamisel 3,9%-l patsientidest üleannustamise juhtumeid. Kõigil 5 patsiendil oli suur kasvajakoomus ja nad oleksid pidanud saama 10×10^6 esimese annuse, kuid said suurema annuse $68...103 \times 10^6$ CAR T-rakku. Üleannustamisega patsientidel täheldati tsütokiinide vabanemise sündroomi, ICANS-i ja hemofagotsüütilist lümfohistiotsütoosi, sealhulgas raskeid nähte. Üleannustamise kahtluse korral tuleb kõrvaltoimeid ravida vastavalt juhiste (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, kasvajavastane raku- ja geeniteraapia, ATC-kood: L01XL12.

Toimemehhanism

Obekabtageenautoleutseel on autoloogne immuunravi, mis koosneb patsiendi enda T-rakkudest, mis on muundatud ekspresseerima CAR-i, mis hiire CAT13.1E10 hübridoomi (CAT) seondumisdomeeni kaudu tunneb ära CD19-positiivsed sihtmärkrakud. CD19-vastaste (CAT) CAR-positiivsete T-rakkude seondumine CD19-ekspresseerivate sihtrakkudega, nagu vähirakud ja normaalsed B-rakud, viib CD19-vastaste (CAT) CAR-positiivsete T-rakkude aktiveerimiseni ja pärivoolu signaliseerimiseni CD3-dzeeta domeeni kaudu. CD19-vastaste (CAT) CAR-positiivsete T-rakkude paljunemist ja püsimist organismis pärast aktiveerimist suurendab 4-1BB kostimuleeriva domeeni olemasolu. Seondumine CD19-ga põhjustab kasvajavastast aktiivsust ja CD19-ekspresseerivate sihtrakkude hävimist.

Uuringud näitavad, et obekabtageenautoleutseeli CD19-ga seonduval domeenil on CD19 suhtes madal afiinsus ($3,1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$), mis tähendab, et CAR retseptor eraldub CD19-lt kergesti.

Farmakodünaamilised toimed

Tsütokiinide, nagu IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ ja granulotsüütide makrofaagide kolooniaid stimuleerivate faktorite sisaldust seerumis hinnati enne obekabtageenautoleutseeli infusiooni ja kuni 3 kuud pärast seda. Plasma tsütokiinide maksimaalset sisaldust täheldati 28. päeval pärast obekabtageenautoleutseeli infusiooni ja sisaldused taastusid algtasemele 3. kuuks.

Obekabtageenautoleutseeli toime tõttu sihtmärgile on oodata B-rakkude aplaasia perioodi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Obekabtageenautoleutseeli efektiivsus ja ohutus põhineb uuringu FELIX (ELi kliinilise uuringu number 2024-512903-38-00) tulemustel, mis on avatud, mitme keskusega, ühe rühmaga Ib/II faasi uuring obekabtageenautoleutseeli kasutamise kohta täiskasvanud patsientidel, kellel on retsidiveerunud või refraktaarne äge B-rakuline lümfoblastleukeemia (B cell acute lymphoblastic leukaemia, r/r B ALL).

IIA kohordi esmane tulemusnäitaja oli üldine täieliku remissiooni määr, mis oli määratletud kui patsientide osakaal, kes saavutasid täieliku remissiooni (*complete remission*, CR) või täieliku remissiooni mittetäieliku hematoloogilise taastumisega (CRi) sõltumatu ravivastuse hindamiskomisjoni (*Independent Response Review Committee*, IRRC) hinnangul, ja teisesed tulemused hõlmasid remissiooni kestust (*duration of remission*, DOR), täieliku remissiooni määra (*complete remission rate*, CRR) ja patsientide osakaalu, kes saavutasid minimaalse jääkhaiguse (*minimal residual disease*, MRD) suhtes negatiivse ravivastuse.

Kesktes uuringus olid patsiendid täiskasvanud (≥ 18 aastat), kellel oli r/r CD19+ B ALL, $\geq 5\%$ blaste luuüdis skriinimisel ja kinnitatud CD19 ekspressioon pärast ravi blinatumomabiga. Retsidiveerunud või refraktaarne seisund määratleti järgmiselt: primaarne refraktaarne haigus, esimene retsidiiv pärast ≤ 12 kuud kestnud remissiooni, r/r äge lümfoblastleukeemia (*acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) pärast 2 või enam varasemat süsteemset ravi kuuri või r/r ALL vähemalt rohkem kui 3 kuud pärast allogeenset HSCT-d. Philadelphia kromosoomi suhtes positiivsed ALL-iga patsiendid sobisid uuringusse, kui neil oli talumatuse tõttu türosiinkinaasi inhibiitori (TKI) suhtes või ebaõnnestunud 2 ravikuuri sellega või üks ravikuur teise põlvkonna TKI-ga või kui ravi TKI-ga oli vastunäidustatud. Välja jäeti patsiendid, kes olid varem saanud CD19-suunatud ravi, välja arvatud blinatumomabiga. Ravi koosnes lümfotsüütide arvu vähendavast keemiaravist, millele järgnes obekabtagenauteutseel osadeks jagatud annuse infusioonina kogu sihtannusega 410×10^6 CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku (vt lõik 4.2).

Kesktes kohordis IIA tehti 113 patsiendil leukaferees (leukafereesi kogum) ja 94 (83,2%) patsienti said vähemalt ühe obekabtagenauteutseeli infusiooni (infusiooni kogum): 19 patsienti katkestas osalemise infusiooni saamata surma tõttu (12 patsienti), kõrvaltoime tõttu (neutropeeniline sepsis seoses põhihaigusega [1 patsient]) ja arsti otsusel (1 patsient). Viis 113-st leukafereesiga patsiendist (4,4%) ei saanud obekabtagenauteutseeli infusiooni tootmisega seotud probleemide tõttu.

94 infusiooni saanud patsiendi mediaanvanus oli 50 aastat; neist 83 patsienti olid 26-aastased ja vanemad. Obekabtagenauteutseeli infusiooni saanud mees- ja naispatsientide sooline jaotus oli võrdne: 47 meest ja 47 naist. 70 patsienti olid valgenahalised (74,5%); 29 patsienti (30,9%) olid hispaania päritolu või latiinod (tabel 5).

88 patsienti (93,6%) said leukafereesi ja lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi vahel sildamisravi (nt keemiaravi, inotuzumabosogamitsiin, TKI-d) kasvajakoomuse vähendamiseks. Kõik patsiendid said obekabtagenauteutseeli infusiooni 1. päeval ja hospitaliseeriti vähemalt 10. päevani.

Tabel 5. Uuringu FELIX (kohort IIA) ravielsed demograafilised ja haigusega seotud andmed

	Infusiooni kogum (N = 94)	Leukaferesi kogum (N = 113)
Mediaanvanus, vahemik (aastad)	50 (20...81)	49 (20...81)
Vanusekategooria (aastad), n (%)		
≥ 18 aastat ja ≤ 25 aastat	11 (11,7)	13 (11,5)
> 25 aastat	83 (88,3)	100 (88,5)
Sugu, n (M/N)	47M/47N	61M/52N
Rass, n (%)		
Europiidne	70 (74,5)	87 (77,0)
Philadelphia kromosoomi suhtes positiivne staatus (BCR-ABL positiivne), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Varasemate ravikuuride mediaanarv, n (vahemik)	2 (1...6)	2 (1...6)
≥ 3 eelnevat ravi, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Refraktaarne viimasele varasemale ravile, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
Varasem HSCT, n (%)	36 (38,3)	43 (38,4)
Varasem blinatumomab, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)
Varasem inotuzumab, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
Luuüdi blastide % lümfotsüütide arvu vähendamise korral, mediaan (vahemik)	43,5 (0...100)	43,5 (0...100)
Luuüdi blastide % lümfotsüütide arvu vähendamise korral, n (%)		
> 75%	30 (31,9)	30 (26,5)
> 20% kuni 75%	27 (28,7)	27 (23,9)
5...20%	14 (14,9)	14 (12,4)
< 5%	23 (24,5)	23 (20,4)
Puudub	0	18 (15,9)
Ekstramedullaarne haigus lümfotsüütide arvu vähendamisel, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL (*Abelson murine leukaemia*) = Abelsoni hiire leukeemia; BCR (*breakpoint cluster region*) = murdepunkti klasteri piirkond; HSCT (*haematopoietic stem cell transplantation*) = vereloome tüvirakkude siirdamine; M = mees; N = naine.

Esmane efektiivsuse analüüs tehti patsientidel, kes said uuringu FELIX keskses kohordis IIA vähemalt ühe obekabtageenautoleutseeli infusiooni (infusiooni kogum) (tabel 6). Infusiooni kogumi 94 patsiendi mediaanannus oli 410×10^6 CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku (vahemik: $10...480 \times 10^6$ CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku). 85 patsienti (90,4%) said CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude kogu sihtannuse 410×10^6 CD19. 6 patsienti (6,4%) said ainult esimese annuse peamiselt kõrvaltoimete (3,2%), haiguse progresseerumise (1,1%), tootmisega seotud probleemide (1,1%) ja surma (1,1%) tõttu. Mediaanne tootmise aeg leukaferesi tegemisest kuni ravimi sertifitseerimiseni oli 20 päeva (vahemik: 17...43 päeva) ja mediaanaeg leukaferesist kuni obekabtageenautoleutseeli infusioonini oli 35,5 päeva (vahemik: 25...92 päeva). Mediaanne järelkontroll (kestus alates esimesest infusioonist kuni andmete lõppkuupäevani 07.02.2024) oli 20,25 kuud (vahemik: 13...30 kuud).

Teisest tulemusnäitajat, MRD-negatiivsete määra üldise remissiooni määraga (ORR = CR või CRi) uuringus osalejate seas hinnati järgmise põlvkonna sekveneerimise, polümeraasi ahelreaktsiooni ja voolutsütomeetriaga.

Tabel 6. Efektiivsuse analüüs (kohort IIA)

	Infusiooni kogum (N = 94)	Leukaferesi kogum (N = 113)
Üldise remissiooni määr (ORR: CR + CRi)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)

	Infusiooni kogum (N = 94)	Leukaferesi kogum (N = 113)
95% CI (%)	(66,7; 84,7)	(54,1; 72,6)
Täielik remissioon (CR) igal ajal		
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
95% CI (%)	(44,7; 65,6)	(39,2; 58,3)
MRD-negatiivsete määr CR-i või CRi seas (NGS/PCR/voolutsütomeetria)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
95% CI (%)	(79,3; 95,1)	(79,3; 95,1)
Remissiooni kestus (DOR)		
N ^b	72	72
Mediaan kuudes ^c	14,06	14,06
95% CI (vahemik kuudes)	(8,18; NE)	(8,18; NE)

BM (bone marrow) = luuüdi; BOR (best overall response post) = parim üldine ravivastus pärast Auczzyli infusiooni; CI (confidence interval) = usaldusvahemik; CR = täielik remissioon; CRi = täielik remissioon mittetäieliku hematoloogilise taastumisega; DOR = remissiooni kestus; FACS (fluorescence-activated cell sorting) = fluorestsentsaktiveeritud rakkude sortimine; MRD = minimaalne jääkhaigus; IRRC = sõltumatu ravivastuse hindamiskomitee; NE (not estimable) = mittehinnatav; NGS (next-generation sequencing) = järgmise põlvkonna sekveneerimine; ORR = üldine remissiooni määr; PCR (polymerase chain reaction) = polümeraasi ahelreaktsioon; SCT (stem cell transplantation) = tüvirakkude siirdamine.

^a IRRC hinnangul remissioonis patsiendid MRD-negatiivse luuüdiga tsentraalse ClonoSEQ NGS/PCR/FACS-i põhjal.

^b Patsiendid, kes saavutasid CR-i või CRi BOR-i.

^c SCT ja muu uue vähiravi suhtes tsenseerimisega.

26-aastaste ja vanemate patsientide infusiooni kogumis (N = 83) oli ORR 78,3% (95% CI [usaldusvahemik]: 67,9; 86,6) ja CR-i määr 57,8% (95% CI: 46,5; 68,6). Ravivastusega patsientidel oli mediaanne DOR 14,1 kuud (95% CI: 8,1; NE [mittehinnatav]).

Patsientide hulgas, kes said CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude kogu soovitatava annuse 410×10^6 , oli ORR-i määr 81,2% ja CR-i määr 61,2%. DOR-i mediaan oli ravivastusega patsientidel 14,1 kuud (95% CI: 8,2; NE). 9 patsiendil (9,6%), kes ei saanud sihtannust, sh 6 patsiendil, kes said ainult esimese annuse, oli ORR-i määr 33,3%, CR-i määr 0%. DOR-i mediaan oli ravivastusega patsientidel (CRi) 5,2 kuud (95% CI: NE; NE).

Mõlemat annust (N = 88; 93,6%) saanud patsientidel, kes said väiksema esimese annuse 10×10^6 rakku (> 20% blaste luuüdis, suur haiguskoormus, N = 56), oli arvuliselt madalam ORR (75,0%; 95% CI: 61,6; 85,6) kui patsientidel, kes said suurema esimese annuse 100×10^6 rakku ($\leq$ 20% blaste luuüdis, väike haiguskoormus, N = 32) (87,5%; 95% CI: 71,0; 96,5). Mediaanne DOR oli 12,5 kuud (95% CI: 7,1; NE) ravivastusega patsientidel, kes said väiksema esimese annuse 10×10^6 rakku, ja 14,2 kuud (95% CI: 10,7; NE) ravivastusega patsientidel, kes said suurema esimese annuse 100×10^6 rakku.

Patsientide hulgas, kellel tekkis ägenemine enne uute vähiravide alustamist, oli 46,4%-l CD19-negatiivne retsidiiv, 10,7%-l CD19-segaretsidiiv, 42,9%-l CD19-positiivne retsidiiv.

Lapsed

Euroopa Raviamet on peatanud kohustuse esitada Auczzyli uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta ägeda B-rakulise lümfoblastleukeemia korral (lastel kasutamise teave: vt lõik 4.2).

Tingimustega müügiluba

Ravimpreparaadil on tingimustega müügiluba. See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Rakuline kineetika

Obekabtageenautoleutseeli farmakokineetikat (FK) hinnati 94 patsiendil, kellel oli r/r CD19+ B ALL ja kes said mediaanannuse 410×10^6 CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku (vahemik: $10 - 480 \times 10^6$ CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku).

Kiire levik toimus pärast esimese annuse infusiooni enamikul patsientidest ja jätkus pärast teist annust kuni maksimaalse levikuaja mediaanini (T_{max}) 14. päeval (vahemik: 2...55 päeva).

CAR-T kontsentratsioonide langus algas varsti pärast 28. päeva ja kontsentratsioon stabiliseerus alates 6. kuust; maksimaalset püsivust täheldati 27,7 kuu möödudes.

Üldjuhul täheldati kõrget leviku taset sõltumata ravivastuse staatusest (CR/CRi vs. mitte-CR/mitte-CRi). Kokku 84,6%-l (22/26) patsientidest, kellel oli jätkuv remissioon, oli viimasel laborihindamisel jätkuv CAR-T püsivus.

Tabel 7. Perifeerse vere farmakokineetika parameetrite kokkuvõte BOR-i (kohort IIA, infusiooni kogum) järgi

Parameeter näitaja	Parim üldine ravivastus		Kokku (N = 94)
	CR/CRi (N = 72)	Mitte-CR/CRi (N = 22)	
C_{max} (koopiat/ μ g DNA-d)			
N	72	22	94
Geomeetriline keskmine (Geo-CV%)	117 381 (206,0)	107 465 (832,7)	114 982 (287,6)
Vahemik (min–max)	2120...478 000	129...600 000	129...600 000
T_{max} (päevades)			
N	72	22	94
Mediaan	14	17	14
Vahemik (min–max)	2...55	6...28	2...55
AUC _(0...28 p) (koopiat/ μ g DNA ööpäevas)			
N	68	14	82
Geomeetriline keskmine (Geo-CV%)	1 089 908 (236,0)	1 404 899 (186,4)	1 138 188 (225,6)
Vahemik (min–max)	17 900...6 730 000	176 000...7 230 000	17 900...7 230 000

AUC_(0...28 p) = kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala 0. päevast kuni 28. päevani; BOR = parim üldine ravivastus; C_{max} = maksimaalne kontsentratsioon; CR = täielik remissioon; CRi = täielik remissioon mittetäieliku hematoloogilise taastumisega; DNA = desoksüribonukleiinhape; Geo-CV% = geomeetriline variatsioonikoefitsient; FK = farmakokineetika; T_{max} = aeg maksimaalse kontsentratsioonini.

Patsientidel, kes said esimeseks annuseosaks 10×10^6 rakku (> 20% blaste), oli CAR T-rakkude (C_{max} ja AUC_{0–28 p}) levik suurem võrreldes patsientidega, kes said esimeseks annuseosaks 100×10^6 rakku ($\leq$ 20% blaste). Suure levikuga patsientidel olid samas tsütokiinide vabanemise sündroomi ja ICANS-i kõrgemad määrad. Seetõttu on suur kasvajakoomus tsütokiinide vabanemise sündroomi ja ICANS-i tekkimise peamine riskitegur.

Uuringus FELIX oli kehakaalu mediaan 75,75 kg (vahemik: 42,6...230,6 kg). FK profiil oli võrreldav väiksema ($< 75,75$ kg) ja suurema ($\geq 75,75$ kg) kehakaaluga patsientidel.

Eirühmad

Sugu või vanus (alla 65 aasta, 65...74 aastat ja 75...84 aastat) ei mõjutanud oluliselt Aucatzyli farmakokineetikat (C_{max} , $AUC_{0-28\text{ p}}$ või püsivus).

Mittevalgenahaliste rühma (tabel 5) andmed on liiga piiratud, et teha järeldusi rassi mõju kohta FK parameetritele.

Aucatzyliga ei ole maksa- ja neerukahjustuse uuringuid tehtud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Aucatzyl sisaldab inimese muundatud T-rakke; seetõttu puuduvad esindavad *in vitro* analüüsid, *ex vivo* mudelid või *in vivo* mudelid, mis suudaksid täpselt käsitleda inimravimi toksikoloogilisi omadusi. Seetõttu ei ole ravimi arendamiseks kasutatud traditsioonilisi toksikoloogilisi uuringuid.

Aucatzyliga ei ole kantserogeensuse ega genotoksilisuse uuringuid läbi viidud. Aucatzyli toime kohta fertiilsusele, reproduktioonile ja arengule ei ole uuringuid läbi viidud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumedetaat

Fosfaatpuhverdatud füsioloogiline lahus (PBS): kaaliumdivesinikfosfaat, naatriumkloriid, dinaatriumvesinikfosfaat, kaaliumkloriid, süstevesi

Inimalbumiini lahus

Dimetüülsulfoksiid (DMSO)

6.2 Kokkusobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

6 kuud temperatuuril ≤ -150 °C.

Pärast sulatamist: 1 tund toatemperatuuril.

6.4 Säilitamise eritingimused

Aucatzyli tuleb säilitada vedela lämmastiku aurufaasis (≤ -150 °C) ja see peab jääma külmutatuks hetkeni, kuni patsient on raviks valmis. See tagab patsiendile elujõuliste rakkude manustamise. Sulatatud ravimit ei tohi uuesti külmutada. Ravimit ei tohi enne kasutamist ega kasutamise ajal kiiritada, kuna see võib põhjustada ravimi inaktiveerumist.

Säilitamistingimused ja säilitamise kestus pärast ravimpreparaadi sulatamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu ja kasutamise, manustamise või implanteerimise vahend

Suletud täitevooliku ja kahe punkteeritava pordiga etüleenvinüülatsetaadist infusioonikott/-kotid, mis sisaldab/sisaldavad kas 10...20 ml (50 ml kotid) või 30...70 ml (250 ml kotid) rakudispersiooni. Üks individuaalne raviskeem sisaldab 3 või enam infusioonikotti koguanuseks 410×10^6 CD19 CAR-

positiivset elujõulist T-rakku. Iga infusioonikott on metallkassetis eraldi ümbrisesse pakitud. Metallkassetid on pakendatud ModPak Modular Cryogenic Packout komplekti. Ühte ModPaki mahub kuni 4 kassetti. Maksimaalselt 7 kassetti transportimiseks võib olla vajalik kaks ModPaki.

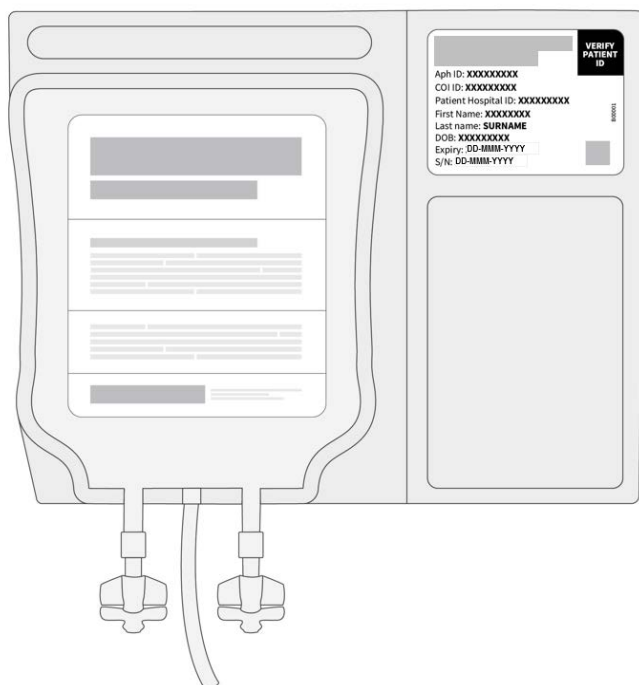
6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimit ei tohi enne kasutamist ega kasutamise ajal kiiritada, kuna see võib põhjustada ravimi inaktiveerumist.

Aucatzyli vastuvõtmine ja hoiustamine

- Aucatzyl tarnitakse vedela lämmastiku aurufaasis ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) krüokonteineris.
- Kinnitage patsiendi identiteet. Avage krüokonteiner, võtke infusiooniks vabastamise sertifikaat (RfIC) ja metallkassett/-kassetid välja. Avage metallkassett/-kassetid, et läbipaistvas ümbrises olevad infusioonikotid välja võtta. Patsiendi identiteet peab vastama Aucatzyli patsiendi identifikaatoritele infusiooniks vabastamise sertifikaadil, mis asub krüokonteineris ja infusioonikottide etiketidel (vt joonis 2).
- Aeg vedela lämmastiku aurufaasi keskkonnast väljas tuleb hoida rangelt minimaalne, et vältida toote enneaegset sulamist (soovitav on mitte ületada 90 sekundit).
- Kui patsiendi identiteet ei ühti infusiooniks vabastamise sertifikaadi või etiketiga: ärge infundeerige ravimit. Kui etikettide ja patsiendi identifikaatorite vahel esineb lahknevusi, võtke ühendust Autolusiga telefonil 00800 0825 0829.
- Hoides infusioonikott/-kotid metallkasset(t)i(de)s, viige Aucatzyl kohapealsesse kontrollitud juurdepääsuga vedela lämmastiku aurufaasi säilitamiseks temperatuuril $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (kuni olete valmis üle kandma, sulatama ja infundeerima).

Joonis 2. Patsiendispetsiifilised identifikaatorid



Patsiendispetsiifilised identifikaatorid:

Afereesi ID
Samasusahela ID
Haigla ID
Patsiendi nimi
Patsiendi sünniaeg

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Aucatzyli tuleb hoonesiseselt transportida purunemis- ja lekkimiskindlates suletud konteinerites.

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud inimvererakke. Aucatzyli käsitsevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitseriietust ja kaitseprille), et

vältida nakkushaiguste võimalikku ülekandumist.

Planeerimine enne Aucatzyli ettevalmistust

Patsiendi partiipspetsiifiline infusiooniks vabastamise sertifikaat ja annuste ajakava planeerija on kriiokonteineris.

Veenduge, et patsiendi identifikaatorid infusiooniks vabastamise sertifikaadil ja infusioonikottidel ühtivad (vt joonis 2).

1. Veenduge, et patsiendi luuüdi hindamise tulemused oleksid kättesaadavad (vt lõik 4.2, „Luuüdi hindamine“).
2. Infusiooniks vabastamise sertifikaadiga kaasas olev Aucatzyli annuste planeerija aitab määrata sobiva annustamisskeemi manustamiseks 1. päeval (3 päeva [± 1 päev] pärast lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi lõpetamist) ja 10. päeval (± 2 päeva). Märkige annuste ajakava planeerijasse järgmine teave:
 - a. Patsiendi luuüdi hindamisel saadud blastide protsent.
 - b. Aucatzyli koti seerianumber/-numbrid; igaks annuseks vajalik kotitüüpide arv; ja ettenähtud kogus süstlaga manustamiseks (10×10^6 annuseks), mis on märgitud infusiooniks vabastamise sertifikaadil.
3. Aucatzyli annuste ajakava planeerija täitmine aitab raviarstil määrata kottide arvu ja vastavat vajalikku annust ning Aucatzyli ette valmistada 1. ja 10. päeva (± 2 päeva) annuseks, vt joonis 1.

Ülekandmine ja sulatamine enne infusiooni

- Kasutades täidetud annuste planeerija juhiseid, kandke AINULT kindlaks annustamispäevaks vajalik(ud) kassett/kassetid / infusioonikott/-kotid üle kohapealsest vedela lämmastiku aurufaasis hoiukohast sobivasse ülekandeanumasse (st vedela lämmastiku aurufaasis kriiokonteinerisse, hoides temperatuuri $\leq -150^\circ\text{C}$) koti sulatamiskohta transportimiseks.
- Kandke vajalik(ud) kassett/kassetid ükshaaval üle, kinnitades Aucatzyli koti seerianumbrid ja patsiendi identifikaatorid iga infusioonikoti etiketil (vt joonis 2).
- Aeg vedela lämmastiku aurufaasi keskkonnast väljas tuleb hoida rangelt minimaalne, et vältida ravimi enneaegset sulamist (soovitav on mitte ületada 90 sekundit).
- Kui sel annustamispäeval on vaja mitut infusioonikotti, sulatage iga infusioonikott ükshaaval; ärge eemaldage järgmisi kotte vedela lämmastiku aurufaasis hoiustamiselt ($\leq -150^\circ\text{C}$), kuni eelmise koti infusioon on lõppenud.
- Jätke Aucatzyli infusioonikott selle ümbrisse, sulatage temperatuuril 37°C veevanni või sulatamiseseadmega, kuni infusioonikotti ei jää nähtavaid külmunud klompe. Iga kotti tuleb õrnalt masseerida, kuni rakud on parajalt sulanud. Iga infusioonikoti sulatamisele kulub 2 kuni 8 minutit. Eemaldage see veevannist või sulatamiseseadmest kohe pärast sulatamise lõppu. Võtke infusioonikott ettevaatlikult ümbriseist välja, vältides koti ja portide kahjustamist.
- Segage koti sisu õrnalt, et dispergeerida rakumaterjali klompe, ja manustage kohe patsiendile.
- Mitte hoida sulatatud ravimit sügavkülmas ega külmkapis.

Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikke nõudeid. Potentsiaalselt Aucatzyliga kokku puutunud tööpinnad ja materjalid tuleb puhastada sobiva desinfitseeriva vahendiga.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Kasutamata ravimpreparaat ja kõik materjalid, mis on Aucatzyliga kokku puutunud (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohtlikud jäätmed kooskõlas inimpäritolu materjalide käitlemise kohalike nõuetega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1951/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Autolus Limited
(Nucleus)
Marshgate
Stevenage SG1 1FR
Ühendkuningriik

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Marken Germany GmbH
Mönchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Põhielemendid:

Totsilizumabi kättesaadavus ja uuringukeskuse kvalifikatsioon

Müügiloa hoidja tagab, et haiglad ja nendega seotud keskused, mis väljastavad Aucatzyli, on kvalifitseeritud vastavalt kokkulepitud kontrollitud turustamisprogrammile:

- Tagab igale patsiendile enne Aucatzyli infusiooni kohese kohapealse juurdepääsu totsilizumabile. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole saadaval, peab ravikeskusel olema tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks juurdepääs totsilizumabi asemel sobivatele alternatiivsetele meetmetele.
- Tagab, et patsiendi raviga seotud tervishoiutöötajad on läbinud teavitusprogrammi.

Teavitamise / ohutusalase nõustamise tööriistad

Enne Aucatzyli turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja teabematerjalide sisu ja vormi riigi pädeva ametiasutusega kokku leppima.

Tervishoiutöötaja juhend

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus Aucatzyli turustatakse, antakse kõigile tervishoiutöötajatele, kes eeldatavalt Aucatzyli välja kirjutavad, väljastavad ja manustavad, järgmise sisuga juhenddokument:

- tsütokiinide vabanemise sündroomi ja neuroloogiliste nähtude ja sümptomite jälgimine ja ravi;
- ICANS-i suhtes jälgimine ja selle ravi;
- tuleb tagada, et tsütokiinide vabanemise sündroomile või ICANS-ile viitavatest tõsistest kõrvaltoimetest teatatakse piisavalt ja asjakohaselt;
- tuleb veenduda, et enne Aucatzyli infusiooni oleks ööpäevaringselt kohene juurdepääs IL-6 retseptori inhibiitorile totsilizumabile. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole saadaval, peab ravikeskusel olema tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks juurdepääs totsilizumabi asemel sobivatele alternatiivsetele meetmetele;
- tuleb anda teavet üleannustamise ja ravimivigade riski kohta;
- anda teavet T-rakkude päritolu sekundaarse pahaloolumulise kasvaja riski kohta;
- tuleb anda teavet ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta pikaajalistes jätku-uuringutes ning neile uuringutele kaasaaitamise tähtsuse kohta.

Patsiendi kaart

Patsientide teavitamiseks ja selgitamiseks seoses järgmistega:

- Aucatzyliga seotud tsütokiinide vabanemise sündroomi ja immuunsüsteemi efektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi tekkimise riskid;
- vajadus teatada sümptomitest kohe oma raviarstile;
- vajadus jääda vähemalt 4 nädalaks pärast Aucatzyli infusiooni selle raviasutuse lähedusse (kuni 2-tunnise sõidu kaugusele), kus Aucatzyli manustati;
- et patsient ei tohi annetada elundeid ega verd;
- vajadus patsiendi kaarti igal ajal kaasas kanda.

- **Müügilooajärgsed kohustused**

Müügilooa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Aucatzyli pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse täiendavaks iseloomustamiseks retsidadeerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ägeda lümfoblastleukeemiaga täiskasvanud patsientidel viib müügilooa hoidja vastavalt kokkulepitud uuringuplaanile läbi varem obekabtagenautoleutseeliga ravitud patsientide pikaajalise järelkontrolli uuringu ning esitab selle tulemused.	30. juuni 2039
Müügilooa saamise järgne mittesekkuv ohutusuuring: Aucatzyli pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse täiendavaks iseloomustamiseks retsidadeerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ägeda lümfoblastleukeemiaga täiskasvanud patsientidel viib müügilooa hoidja vastavalt kokkulepitud uuringuplaanile läbi prospektiivse uuringu registriandmete põhjal ning esitab selle tulemused.	30. juuni 2045

E. ERIKOHUSTUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügilooaga ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügilooa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Aucatzyli pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks retsidadeerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ägeda lümfoblastleukeemiaga täiskasvanud patsientidel esitab müügilooa hoidja kliinilise uuringu FELIX (obekabtagenautoleutseeli avatud, ühe ravirühmaga Ib/II faasi uuring retsidadeerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ägeda lümfoblastleukeemiaga täiskasvanud patsientidel) lõplikud tulemused.	30. juuni 2029
Aucatzyli efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks retsidadeerunud või refraktaarse B-eellasrakulise ägeda lümfoblastleukeemiaga täiskasvanud patsientidel esitab müügilooa hoidja vastavalt kokkulepitud uuringuplaanile läbi viidud prospektiivse mittesekkuva uuringu, kus ohutust ja efektiivsust hinnatakse sama registri andmete põhjal, mida kasutatakse Aucatzyli pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse iseloomustamiseks, tulemused.	31. juuli 2030

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

MODPAKI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aucatzyl 410×10^6 rakku infusioonidispersioon
obekabtagenauteleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsed rikastatud inimese T-rakud, mida on *ex vivo* transdutseeritud lentiviirusvektoriga, et ekspresseerida CD19-vastast kimäärset antigeeniretseptorit (CAR).

Ravim sisaldab inimpäritolu rakke.

Sisaldab: 410×10^6 CAR+ elujõulist T-rakku partiist sõltuvas kontsentratsioonis.

3. ABIAINED

Abiained: dinaatriumedetaat, kaaliumdivesinikfosfaat, naatriumkloriid, dinaatriumvesinikfosfaat, kaaliumkloriid, süstevesi, dimetüülsulfoksiid, inimalbumiini lahus. Lisateavet lugege pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon.

Sihtannus võib olla saadaval ühes või kahes ModPakis. Iga ModPak võib sisaldada kuni 4 kassetti erinevate kotikonfiguratsioonidega.

1/1 pakend.

1/2 pakend.

2/2 pakend.

Enne kasutamist lugege infusiooniks vabastamise sertifikaati.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEED

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne ravimi kasutamist lugege infusiooniks vabastamise sertifikaati.

Vt annuste ajakava planeerijast juhiseid sobiva patsiendispetsiifilise annustamisskeemi kohta.

Intravenoosne.

STOPP Kontrollige patsiendi ID-d.

MITTE kasutada leukotsüütide arvu vähendavat filtrit.

MITTE kiiritada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Transportida ja hoida vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Kasutada 1 tunni jooksul pärast sulatamist. Mitte lasta uuesti külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab inimrakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele juhistele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1951/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Afereesi ID:
Samasusahela ID:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

19. TARNEAHELA TEAVE

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND (KASSETT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aucatzyl 410 × 10⁶ rakku infusioonidispersioon
obekabtagenauteleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsed rikastatud inimese T-rakud, mida on *ex vivo* transdutseeritud lentiviirusvektoriga, et ekspresseerida CD19-vastast kimäärset antigeeniretseptorit (CAR).

Ravim sisaldab inimpäritolu rakke.

Sisaldab:

≤ 100 × 10⁶ CAR+ elujõulist T-rakku partiist sõltuvas kontsentratsioonis.

100 × 10⁶ CAR+ elujõulist T-rakku partiist sõltuvas kontsentratsioonis.

≤ 300 × 10⁶ CAR+ elujõulist T-rakku partiist sõltuvas kontsentratsioonis.

3. ABIAINED

Abiained: dinaatriumedetaat, kaaliumdivesinikfosfaat, naatriumkloriid, dinaatriumvesinikfosfaat, kaaliumkloriid, süstevesi, dimetüülsulfoksiid, inimalbumiini lahus. Lisateavet lugege pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon.

10 × 10⁶ koti konfiguratsioon.

10 ml kotis.

100 × 10⁶ koti konfiguratsioon.

10...20 ml kotis.

Annuse võib suspenderida ühes või mitmes infusioonikotis.

100 × 10⁶ koti konfiguratsioon.

30...70 ml kotis.

300 × 10⁶ koti konfiguratsioon.

30...70 ml kotis.

Annuse võib suspenderida ühes või mitmes infusioonikotis.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEED

Tõmmake ettenähtud kogus süstlaga välja (10 × 10⁶ koti konfiguratsioon)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Enne ravimi kasutamist lugege infusiooniks vabastamise sertifikaati.

Vt annuste ajakava planeerijast juhiseid sobiva patsiendispetsiifilise annustamisskeemi kohta.

Intravenoosne.
STOPP Kontrollige patsiendi ID-d.
MITTE kasutada leukotsüütide arvu vähendavat filtrit.
MITTE kiiritada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Transportida ja hoida vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril $\leq -150\text{ °C}$. Kasutada 1 tunni jooksul pärast sulatamist. Mitte lasta uuesti külmuda.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

Ravim sisaldab inimrakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1951/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)
--

Afereesi ID:
Samasusahela ID:
Haigla ID:
Eesnimi:
Perekonnanimi:
Sünniaeg:

Seerianumber:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood
--

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

INFUSIOONIKOTT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Aucatzyl 410×10^6 rakku infusioonidispersioon
obekabtagenauteleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

Tõmmake ettenähtud kogus süstlaga välja (10×10^6 koti konfiguratsioon).

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Enne ravimi kasutamist lugege infusiooniks vabastamise sertifikaati.
MITTE kasutada leukotsüütide arvu vähendavat filtrit.
MITTE kiiritada.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Afereesi ID:
Samasusahela ID:
Haigla ID:
Eesnimi:
Perekonnanimi:
Sünniaeg:
Seerianumber:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

10×10^6 koti konfiguratsioon.
10 ml kotis.
Sisaldab: $\leq 100 \times 10^6$ CAR+ elujõulist T-rakku.

100×10^6 koti konfiguratsioon.
10...20 ml kotis.
Sisaldab: $\leq 100 \times 10^6$ CAR+ elujõulist T-rakku.
Annuse võib suspenderida ühes või mitmes infusioonikotis.

100×10^6 koti konfiguratsioon.
30...70 ml kotis.
Sisaldab: 100×10^6 CAR+ elujõulist T-rakku.

300×10^6 koti konfiguratsioon.
30...70 ml kotis.

Sisaldab: $\leq 300 \times 10^6$ CAR+ elujõulist T-rakku.
Annuse võib suspendeerida ühes või mitmes infusioonikotis.

6. MUU

STOPP Kontrollige patsiendi ID-d.

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA PATSIENDI IGA SAADETISEGA KAASAS OLEVAL INFUSIOONIKS VABASTAMISE CERTIFIKAADIL (RfIC)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Aucatzyl 410×10^6 rakku infusioonidispersioon
obekabtagenauleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Autoloogsest rikastatud inimese T-rakud, mis on *ex vivo* transdutseeritud lentiviirusvektoriga, et ekspresseerida CD19-vastast kimäärset antigeeni retseptorit (CAR).

3. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI NING RAVIMI ANNUS

Sihtannus	410×10^6 CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku
------------------	---

Koti konfiguratsioon: 10×10^6 CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku (sinine kott)		
Ühekordselt kasutatava surveinfusioonikoti seerianumber		
10×10^6 annuse kottide arv	1	kott
Mahutavus koti kohta	10	ml
CD19 CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude arv kotis		$\times 10^6$
Kogus manustamiseks süstla kaudu 10×10^6 CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku		ml

Koti konfiguratsioon: 100×10^6 CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku (oranž kott)		
Ühekordselt kasutatava surveinfusioonikoti seerianumber/-numbrid		
100×10^6 annuseks vajalike kottide arv		kott(i)
Mahutavus koti kohta		ml
CD19 CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude arv kotis		$\times 10^6$
Infusiooni kaudu manustatav maht	Kokku kott/kotid	

Koti konfiguratsioon: 300×10^6 CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku (punane kott)		
Ühekordselt kasutatava surveinfusioonikoti seerianumber/-numbrid		
300×10^6 annuseks vajalike kottide arv		kott(i)
Mahutavus koti kohta		ml
CD19 CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude arv kotis		$\times 10^6$
Infusiooni kaudu manustatav maht	Kokku kott/kotid	

4. MANUSTAMISVIIS JA -TEED

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Intravenoosne.
STOPP Kontrollige patsiendi ID-d.
MITTE kasutada leukotsüütide arvu vähendavat filtrit.
MITTE kiiritada.
Vt annuste ajakava planeerijast juhiseid sobiva patsiendispetsiifilise annustamisskeemi kohta.

5. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Hoidke see dokument alles ja kättesaadavana Aucatzyli manustamise ettevalmistamisel.
Ainult autoloogseks kasutamiseks.
Kiireloomuliste päringute korral võtke ühendust Autolus *Patient Scheduling*’iga numbril 00800 0825 0829

6. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Transportida ja hoida vedela lämmastiku aurufaasis ($\leq -150\text{ °C}$).
Kasutada 1 tunni jooksul pärast sulatamist.
Sulatatud ravimit mitte hoida külmkapis ega lasta uuesti külmuda.

7. KÕLBLIKKUSAEG JA MUU PARTIISPETSIIFILINE TEAVE

Ravimi kõlblikkusaja lõpp:

8. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab inimvererakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

9. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOOD(ID) JA TOOTEKOOD(ID)

Identiteediahela (CoI) ID: CHG2344
Ühtne Euroopa kood:
Afereesi identifikaator:
Patsiendi haigla ID:
Patsiendi eesnimi:
Patsiendi keskmise nime esitäh:
Patsiendi perekonnanimi:
Sünniaeg:

10. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Saksamaa

11. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1951/001

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Aucatzyl 410 × 10⁶ rakku infusioonidispersioon obekabtagenauleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalik teave.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile patsiendi kaardi. Lugege seda hoolikalt ja järgige sellel olevaid juhiseid.
- Näidake patsiendi kaarti alati arstile või meditsiiniõele, kui käite ambulatoorsel visiidil või kui lähete haiglasse.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage kohe nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Aucatzyl ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Aucatzyli saamist
3. Kuidas Aucatzyli manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Aucatzyli säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Aucatzyl ja milleks seda kasutatakse

Aucatzyl on geeniteraapia ravim, mis sisaldab toimeainena obekabtagenauleutseeli. Ravim on valmistatud spetsiaalselt teile teie enda T-rakkudest. T-rakud on teatud tüüpi vere valgelibled, mis on olulised teie immuunsüsteemi (keha kaitsemehhanismide) normaalseks toimimiseks.

Aucatzyl on vähiravim, mida kasutatakse 26-aastastel ja vanematel täiskasvanutel B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia raviks. See on teatud tüüpi verevähk, mis mõjutab teie luuüdis olevaid teatud tüüpi vere valgeliblesid, B-lümfoblaste. Seda kasutatakse siis, kui teie vähk on tagasi tulnud (retsidiiveerunud) või ei ole varasema raviga paranenud (refraktaarne).

Aucatzylis sisalduv toimeaine obekabtagenauleutseel sisaldab patsiendi enda T-rakke, mida on laboris selliselt geneetiliselt muundatud, et need toodavad valku, mida nimetatakse kimäärseks antigeenireseptoriks (*chimeric antigen receptor*, CAR). CAR kinnitub vähirakkude pinnal asuva valgu külge, mida nimetatakse CD19-ks. Kui patsiendile manustatakse Aucatzyli infusiooni (tilgutiga), kinnituvad muudetud T-rakud vähirakkudele ja hävitavad neid, aidates sellega vähki kehast eemaldada.

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Aucatzyl toimib või miks see ravim on teile välja kirjutatud, pidage nõu oma arstiga.

2. Mida on vaja teada enne Aucatzyli saamist

Aucatzyli ei tohi teile manustada

- kui olete selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui arvate, et võite olla allergiline, pidage nõu oma arstiga;
- kui teil ei saa kasutada ravi, mida nimetatakse lümfotsüütide ehk vere valgeliblede arvu veres vähendavaks keemiaraviks (vt ka lõik 3, „Kuidas Aucatzyli manustatakse“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Aucatzyl on valmistatud teie enda vere valgelibledest ja seda võib manustada ainult teile (autoloogne kasutamine).

Aucatzyliga ravitud patsientidel võivad tekkida uued vähikolded. Pärast ravi sarnaste ravimitega on teatatud patsientidest, kellel tekkisid T-rakkudest pärinevad vähid. Teatage oma arstile, kui teil tekib uus näärmete (lümfisõlmede) turse või tekivad nahamuutused, näiteks uued lööbed või tükid nahas.

Analüüsid ja kontrollimised

Enne Aucatzyli manustamist teile

Arst teeb analüüse, et otsustada, kuidas Aucatzyli teile manustada või kas te vajate täiendavaid ravimeid (vt ka lõik 3, „Kuidas Aucatzyli manustatakse“). Analüüside tulemuste põhjal võib teie arst teie kavandatud ravi Aucatzyliga edasi lükata või muuta.

Teie arst teeb järgmised analüüsid ja kontrollimised:

- Kontrollib, kas teil on kopsu-, südame-, maksa- või neeruprobleeme.
- Otsib infektsiooninähte; igasugune infektsioon tuleb enne Aucatzyli saamist välja ravida.
- Kontrollib teid siiriku-peremehe vastu haiguse nähtude ja sümptomite suhtes, kui teile on viimase 3 kuu jooksul tehtud tüvirakkude siirdamine (protseduur, mille käigus patsiendi luuüdi asendatakse, et moodustuks uus luuüdi). Siiriku-peremehe vastu haigus tekib, kui siirdatud rakud ründavad teie keha, põhjustades selliseid sümptomeid nagu lööve, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja verine väljaheide.
- Kontrollib, kas teil on või on olnud kesknärvisüsteemi mõjutavaid haigusi. See hõlmab viimase 3 kuu jooksul selliseid seisundeid nagu epilepsia, insult, rasked ajukahjustused või vaimuhaigused.
- Kontrollib, kas teie vähk süveneb. Teie vähi süvenemise sümptomiteks võivad olla palavik, nõrkustunne, veritsevad igemed ja verevalumid.
- Kontrollib, kas vähk on levinud ajusse.
- Kontrollib teie verd kusihaiguse suhtes ja vähirakkude arvu teie veres. See näitab, kas teil võib tekkida seisund, mida nimetatakse tuumori lüüsi sündroomiks. Teile võidakse manustada ravimeid, mis aitavad seda seisundit vältida.
- Kontrollib teid B-hepatiidi, C-hepatiidi või HIV-infektsiooni suhtes. Teil võib olla vajalik neid infektsioone enne Aucatzyli manustamist ravida.
- Kontrollib, kas olete viimase 6 nädala jooksul vaktsineeritud või kavatsete seda teha järgmise paari kuu jooksul.

Enne Aucatzyli manustamist teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui mõni ülaltoodust kehtib teie kohta või te ei ole kindel.

Pärast Aucatzyli manustamist teile

Teatage kohe oma arstile või meditsiiniõele või pöörduge kohe erakorralise meditsiiniabi poole, kui teil on mõni järgmistest:

- Palavik ja külmavärinad, madal vererõhk ja madal hapnikusisaldus veres, mis võivad põhjustada selliseid sümptomeid nagu kiire või ebaühtlane südametegevus ja õhupuudus. Need võivad olla tõsise probleemi, tsütokiinide vabanemise sündroomi nähud. Tsütokiinide vabanemise sündroomi muid sümptomeid vt lõigust 4.
- Teadvuse kaotus või teadvuse langus, tahtmatu värisemine (treemor), krambihood, kõnehäired, ebaselge kõne ja kõnest arusaamine. Need nähud võivad viidata teie närvisüsteemi tõsistele probleemidele, mida nimetatakse immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroomiks (ICANS-sündroom).
- Soojatunne, palavik, külmavärinad või värinad, kurguvalu või suuhaavandid. Need võivad olla infektsiooni tunnused, mida võib põhjustada neutrofiilide, vere valgeliblede, vähesus veres.
- Väga suur väsimustunne, nõrkus ja õhupuudus. Need võivad olla vere punaliblede vähesuse (aneemia) nähud.
- Verejooksud või kergesti tekkivad verevalumid. Need võivad olla vere hüübimisele kaasaaitavate verekomponentide, trombotsüütide, vähesuse (trombotsütopeenia) nähud.

Kui mõni ülaltoodutest kehtib teie kohta (või kui te ei ole selles kindel), pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Ülaltoodud riskide minimeerimiseks jälgitakse teid kõrvaltoimete suhtes iga päev 14 päeva jooksul pärast esimest infusiooni. Teie arst otsustab, kui sageli jälgitakse teid pärast esimest 14 päeva, ja jätkab jälgimist vähemalt 4 nädalat pärast seda. Teie arstil võib olla vajalik manustada teile kõrvaltoimete vähendamiseks täiendavaid ravimeid, nt glükokortikosteroide, tosilizumabi ja/või antibiootikume.

Teie arst kontrollib regulaarselt teie vererakkude arvu, kuna vererakkude arv võib väheneda, või kui vererakkude arv on juba väike, võib see jääda madalaks.

Jääge vähemalt 4 nädalaks selle raviasutuse lähedusse (kuni 2-tunnise sõidu kaugusele), kus Aucatzyli manustati. Vt lõik 3.

Teil palutakse registreeruda pikaajalisesse jätku-uuringusse või registrisse, et Aucatzyli pikaajalistest toimetest paremini aru saada.

Ärge annetage siirdamiseks verd, organeid, kudesid ega rakke.

Lapsed ja noorukid

Aucatzyli ei tohi kasutada alla 18-aastastel lastel ja noorukitel.

Muud ravimid ja Aucatzyli

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Teatage oma arstile või meditsiiniõele enne Aucatzyli saamist:

- kui te võtate mis tahes ravimeid, mis nõrgestavad teie immuunsüsteemi, näiteks kortikosteroide, kuna need ravimid võivad mõjutada Aucatzyli toimet;
- kui olete varem saanud valgu CD19 vastu suunatud ravi.

Vaktsineerimised

Teile ei tohi manustada vaktsiine, mida nimetatakse elusvaktsiinideks:

- 6 nädala jooksul enne seda, kui teile manustatakse lühiajalist keemiaravi (nimetatakse lümfotsüütide arvu vähendavaks keemiaraviks), et valmistada teie keha ette Aucatzyli saamiseks;
- ravi ajal Aucatzyliga;
- pärast ravi, immuunsüsteemi taastumise ajal.

Pidage nõu oma arstiga, kui teid on vaja vaktsineerida.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga. Seda seetõttu, et Aucatzyli toime rasedatele või rinnaga toitvatele naistele ei ole teada ja see võib kahjustada teie sündimata last või rinnaga toidetavat last.

Enne ravi alustamist tehakse teile rasedustest. Aucatzyli võib manustada ainult sel juhul, kui tulemus näitab, et te ei ole rase. Ravi ajal Aucatzyliga peate kasutama rasestumisvastaseid vahendeid. Kui te olete rase või arvate end olevat rase pärast ravi Aucatzyliga, pidage kohe nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja tööriistade ja masinate kasutamine

Ärge juhtige autot, kasutage tööriistu ega masinaid ega osalege tegevustes, mis vajavad tähelepanelikkust, vähemalt 8 nädala jooksul pärast infusiooni. Aucatzyli võib põhjustada selliseid probleeme nagu teadvuse muutus või langus, segasus ja krambid (krambihood). Vt lõik 4, „Võimalikud kõrvaltoimed“.

Aucatzyl sisaldab naatriumi, kaaliumi ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO)

Ravim sisaldab 1131 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes koguannuses. See võrdub 57%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatavast ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

Ravim sisaldab 39 mg kaaliumi annuses. Sellega tuleb arvestada neerufunktsioonilangusega patsientide või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

Aucatzyl sisaldab ka DMSO-d, mis võib põhjustada raskeid allergilisi reaktsioone.

3. Kuidas Aucatzyli manustatakse

Oma vererakkude andmine Aucatzyli valmistamiseks

Aucatzyl on valmistatud teie enda vere valgelibledest.

- Teie arst võtab veidi teie verd veeni paigaldatud vooliku (kateetri) abil.
- Mõned teie vere valgelibled eraldatakse teie verest ja ülejäänud veri suunatakse teie kehasse tagasi. Seda nimetatakse leukafereesiks ja sellele võib kuluda 3 kuni 6 tundi.
- Teie vere valgeliblesid kasutatakse selleks, et valmistada Aucatzyli spetsiaalselt teile. Sellele võib kuluda ligikaudu 21 päeva.

Muud ravimid, mida manustatakse enne Aucatzyli

- 6. kuni 3. päeval enne Aucatzyli saamist manustatakse teile teatavat tüüpi ravi, mida nimetatakse lümfotsüütide arvu vähendavaks keemiaraviks. See võimaldab Aucatzylis

sisalduvatel muudetud T-rakkudel teie kehas paljuneda pärast Aucatzyli teile manustamist. Ravi Aucatzyliga võidakse edasi lükata sõltuvalt sellest, kuidas te keemiaravile allute.

- Enne lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi alustamist on vaja luuüdi hinnata, et määrata kindlaks esimese ja teise infusiooniga manustatava Aucatzyli kogus.
- Ligikaudu 30 minutit enne Aucatzyli saamist antakse teile paratsetamooli ja difenhüdramiini (allergiavastane ravim). See aitab vältida infusioonireaktsioone ja palavikku.

Kuidas Aucatzyli manustatakse

Aucatzyli manustab teile selle ravimiga ravimises kogenud arst kvalifitseeritud ravikeskuses.

- Teie arst kontrollib, kas Aucatzyli valmistati teie enda verest, veendudes, et Aucatzyli infusioonikotil olevad patsiendi identifitseerimisandmed vastavad teie andmetele.
- Aucatzyli manustatakse infusioonina (tilgutiga) veeni.
- Aucatzyli manustatakse sihtannuse saavutamiseks 2 infusioonina, ligikaudu 9-päevase vahega kogu sihtannuse saavutamiseks. Esimene infusioon ei kesta kauem kui 10 minutit. Kui märkate mõnda kõrvaltoimet, teavitage sellest kohe oma arsti. Teine infusioon kestab tavaliselt vähem kui üks tund.
- Esimese ja teise infusiooniga manustatava Aucatzyli kogus sõltub teie leukeemia ulatusest. Esimese ja teise infusiooniga manustatavat obekabtagenauleutseeli annust kohandatakse vastavalt teie leukeemia raskusastmele. Kuid kogu sihtannus jääb samaks olenemata sellest, kui kaugelearenenud on teie leukeemia.

Küsi oma arstilt või meditsiiniõelt, kui teil on kahtlusi selle kohta, kuidas Aucatzyli teile manustatakse.

Pärast Aucatzyli esimese annuse manustamist

- Jääge vähemalt 4 nädalaks raviasutuse lähedusse (kuni 2-tunnise sõidu kaugusele).
- Teid jälgitakse iga päev 14 päeva jooksul pärast esimest infusiooni, et teie arst saaks kontrollida, kas ravi toimib, ning vajaduse korral aidata teid kõrvaltoimete, näiteks tsütokiinide vabanemise sündroomi, immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi või infektsioonide korral (vt lõik 2, „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“).
- Teie arst hindab, kas teie teise Aucatzyli annuse võib manustada plaanipäraselt. Kui teil tekivad tõsised sümptomid, võib osutuda vajalikuks teine annus edasi lükata või ravi lõpetada. Pärast teist annust tuleb teid jälgida iga päev 14 päeva jooksul pärast infusiooni võimalike kõrvaltoimete suhtes nagu esimese infusiooni järel.

Kui jätate vastuvõtu vahele

Kui jätate vastuvõtu vahele, helistage võimalikult kiiresti oma arstile või haiglasse, et broneerida uus visiit.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Aucatzyli võib põhjustada kõrvaltoimeid, mis võivad olla tõsised või eluohtlikud. **Teatage oma arstile kohe**, kui teil tekib pärast Aucatzyli infusiooni mõni järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- Palavik ja külmavärinad, madal vererõhk, madal hapnikusisaldus veres, mis võib põhjustada selliseid sümptomeid nagu kiire või ebaühtlane südametegevus ja õhupuudus. Need võivad olla tõsise probleemi, tsütokiinide vabanemise sündroomi nähud. Muud tsütokiinide vabanemise sündroomi sümptomid on iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, väsimus, lihasevalu, liigesevalu, turse, peavalu, südame-, kopsu- ja neerupuudulikkus ning maksakahjustus.
- Teadvuse kaotus või teadvuse langus, tahtmatu värisemine (treemor), krambihood, kõnehäired, ebaselge kõne ja kõnest arusaamine. Need võivad olla teie närvisüsteemi tõsiste probleemide, immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi (ICANS-sündroomi) nähud.
- Soojatunne, palavik, külmavärinad või värinad, suuhaavandid või kurguvalu. Need võivad olla infektsiooni nähud.
- Väga suur väsimustunne, nõrkus ja õhupuudus. Need võivad olla vere punaliblede vähesuse (aneemia) nähud.
- Ebanormaalselt madal teatud tüüpi vere valgeliblede neutrofiilide sisaldus (neutropeenia), mis võib suurendada teil infektsioonide tekkimise riski.
- Verejooksud või verevalumite kergemini tekkimine. Need võivad olla vere hüübimist soodustavate verekomponentide trombotsüütide vähesuse (trombotsüpeenia) nähud.

Kui teil tekib pärast Aucatzyli saamist ükskõik milline eespool nimetatud kõrvaltoimetest, **otsige kiiresti arstiabi**.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Muud kõrvaltoimed on loetletud allpool. Kui need kõrvaltoimed muutuvad raskeks või tõsiseks või kui olete nende pärast mures, teatage sellest kohe oma arstile.

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- madal vere valgeliblede arv (leukopeenia)
- lümfotsüütide, teatud tüüpi vere valgeliblede, vähesus (lümfopeenia)
- neutropeenia koos palavikuga (febriilne neutropeenia)
- iiveldus
- kõhukinnisus
- kõhulahtisus
- kõhuvalu
- oksendamine
- peavalu
- ebanormaalne ajufunktsioon (entsefalopaatia)
- pearinglus
- palavik (püreksia)
- kiire südametegevus (tahhükardia)
- madal vererõhk (hüpotensioon)
- verejooks (hemorraagia)
- valu
- väsimus (kurnatus)
- turse (ödeem)
- köha
- vähenenud söögiisu
- liigesevalu (lihas-skeleti valu)
- lööve
- seeninfektsioon
- kehakaalu langus
- vere hüübimise probleemid (koagulopaatia)
- kõrge seerumi ferritiinisaldus, mis on valk, mis säilitab kehas rauda (hüperferritineemia)

- vereanalüüsides täheldatud maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- külmavärinad
- vere valgeliblede kogunemine, mis kahjustab elundeid, sealhulgas luuüdi, maksa ja põrna, ning hävitab teisi vererakke (hemofagotsüütiline lümfohistiotsütoos)
- madal immunoglobuliinide (antikehade) sisaldus veres, mis põhjustab kõrget infektsiooniriski (hüpogammaglobulineemia)
- suu limaskesta põletik (stomatiit)
- ebaregulaarne südametegevus (arütmia)
- südamepuudulikkus
- infusiooniga seotud reaktsioon, sealhulgas sümptomid nagu palavik, külmavärinad, lööve või hingamisraskused
- kontrollimatu värin või vappumine ühes või mitmes kehaosas (treemor)
- segasus (deliirium)

T-rakkudest algavatest uutest vähitüüpidest (T-rakkudest pärinev sekundaarne pahaloomuline kasvaja) on teatatud patsientidel, kes kasutavad teisi CAR-T ravimeid.

Teatage oma arstile, kui teil on mõni eespool loetletud kõrvaltoimetest. Kui need kõrvaltoimed muutuvad raskeks või tõsiseks või kui olete nende pärast mures, rääkige sellest kohe oma arstile.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Aucatzyli säilitada

Järgmine teave on ainult arstidele.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud infusioonikoti etiketil pärast „EXP“.

Hoida ja transportida sügavkülmas vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril $\leq -150\text{ °C}$. Ärge sulatage toodet enne, kui see on kasutamiseks valmis. Kõlblikkusaeg pärast sulatamist: 1 tund.

Mitte lasta uuesti külmuda.

Ärge kasutage seda ravimit, kui infusioonikott on kahjustatud või lekib.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Aucatzyl sisaldab

Toimeaine on obekabtagenauteleutseel. Ravim on pakendatud 3 või enamasse infusioonikotti, mis sisaldavad kokku 410×10^6 CD19-vastast CAR-positiivset elujõulist T-rakku, et võimaldada osadeks jagatud annuse manustamisskeemi.

Teised koostisosad on dinaatriumedetaat, dimetüülsulfoksiid (DMSO), inimalbumiini lahus ja fosfaatpuhvriga füsioloogiline lahus (PBS), mis koosneb kaaliumdivesinikfosfaadist, naatriumkloriidist, dinaatriumvesinikfosfaadist, kaaliumkloriidist ja süsteveest. (Vt lõik 2, „Aucatzyl sisaldab naatriumi, kaaliumi ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO)“.)

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud inimvererakke.

Kuidas Aucatzyl välja näeb ja pakendi sisu

Aucatzyl on värvitu kuni helekollane, väga pärlendav infusioonidispersioon. See tarnitakse 3 või enamas infusioonikotis, mis on ükshaaval ümbrisesse pakitud ja metallkassetis. Metallkassetid on pakitud ModPaki, mida transporditakse krüokonteineris.

Müügiloo hoidja

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Saksamaa

Tel: 00800 0825 0829 (tasuta number, mis kehtib kõigis ELi liikmesriikides)

Tootja

Marken Germany GmbH
Mönchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud

Ravimil on tingimustega müügiluba.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis ELi/EMP keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele (vt ravimi omaduste kokkuvõte lõik 6.6):

Aucatzyl on ette nähtud autoloogseks kasutamiseks.

Ravi koosneb osadeks jagatud annuse infusioonist, mis sisaldab CD19 CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude dispersiooni 3 või enamas infusioonikotis.

Aucatzyli sihtannus on 410×10^6 CD19 CAR-positiivset elujõulist T-rakku, mis tarnitakse 3 või enamas infusioonikotis.

Raviskeem koosneb osadeks jagatud annuse infusioonist, mis manustatakse 1. ja 10. päeval (± 2 päeva):

- Annustamisskeem sõltub kasvajakoomusest, mida hinnatakse luuüdi blastide protsendiga proovis, mis võetakse 7 päeva jooksul enne lümfotsüütide arvu vähendava ravi algust (vt lõik allpool – „Luuüdi hindamine“).
- Lisaks vaadake infusiooniks vabastamise sertifikaati (*Release for Infusion Certificate*, RfIC) ja annuste ajakava planeerijat, et saada tegelikud infundeeritavad rakkude arvud ja mahud ning valida sobiv annustamisskeem.

Kinnitage Aucatzyli kättesaadavus enne lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi skeemi alustamist (vt ravimi omaduste kokkuvõte lõik 4.4). Tootmise kestus (aeg leukaferesi vastuvõtmisest kuni toote sertifitseerimiseni) on ligikaudu 20 (vahemik: 17...43) päeva.

Patsiente tuleb enne lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi ja Aucatzyli manustamist kliiniliselt uuesti hinnata, et tagada patsiendi sobivus ravile.

Aucatzyli vastuvõtmine ja säilitamine:

- Aucatzyl tarnitakse otse infusioonikeskusega seotud rakuravi laborisse vedela lämmastikuga krüokonteineris aurufaasis (≤ -150 °C).
- Patsiendi identiteet peab vastama patsiendi identifikaatoritele Aucatzyli RfIC-il ja infusioonikoti etiketil.
- **Kinnitage patsiendi identiteet infusioonikottidel koos patsiendi identifikaatoritega krüokonteineril**, vt joonis 1. Kui märgistuse ja patsiendi identifikaatorite vahel esineb lahknevusi, võtke ühendust Autolusiga telefonil 00800 0825 0829.
- Hoides infusioonikotti/-kotte metallkasset(t)i(de)s, viige Aucatzyl kohapealsesse kontrollitava juurdepääsuga vedela lämmastiku aurufaasi säilitamiseks temperatuuril ≤ -150 °C (kuni olete sulatamiseks ja manustamiseks valmis).
- **Aeg vedela lämmastiku aurufaasi keskkonnast väljas tuleb hoida rangelt minimaalne, et vältida ravimi enneaegset sulamist (soovitav on mitte ületada 90 sekundit).**

Manustamine

Annustamisvigade minimeerimiseks järgige rangelt manustamisjuhiseid.

Aucatzyl on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks. Patsiendi identiteet peab vastama patsiendi identifikaatoritele Aucatzyli infusioonikotil. Ärge infundeerige Aucatzyli, kui patsiendispetsiifilisel etiketil olev teave ei vasta ettenähtud patsiendile.

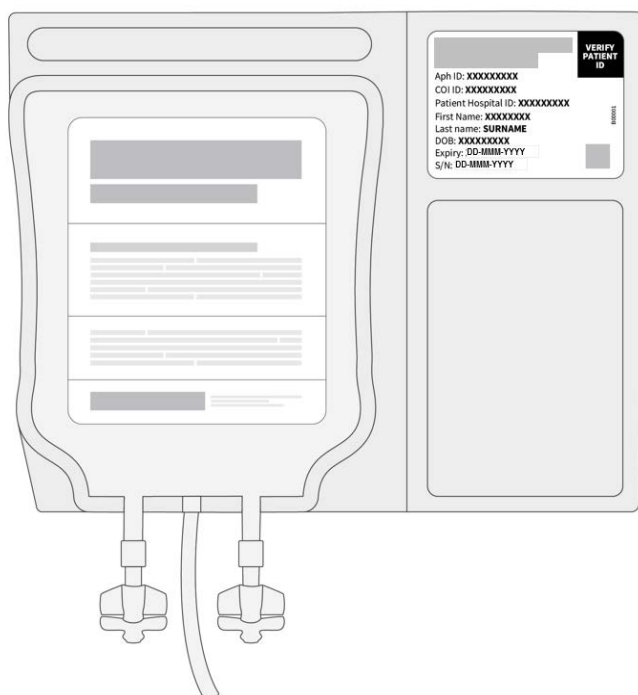
Patsiendi ettevalmistamine Aucatzyli infusiooniks

Luuüdi hindamine

7 päeva jooksul enne lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi alustamist tuleb biopsia ja/või aspiraadi proovi põhjal saada luuüdi hindamise tulemused. Luuüdi hindamist kasutatakse Aucatzyli

annustamisskeemi määramiseks: suure kasvajakoomusega skeem, kui blastide protsent on $> 20\%$, või väikese kasvajakoomusega raviskeem, kui blastide protsent on $\leq 20\%$, vt joonis 2.

Joonis 1. Patsiendispetsiifilised identifikaatorid



Patsiendispetsiifiline identifikaator:

Afereesi ID
Samasusahela ID
Patsiendi haigla ID
Patsiendi nimi
Patsiendi sünniaeg

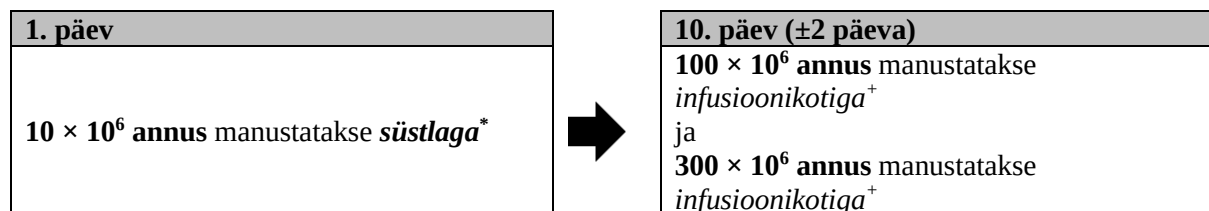
Kui luuüdi hindamise tulemused on ebaselged:

- Korrake biopsiat või aspiraati (kuid ainult üks kord). PANGE TÄHELE, et korduv biopsia või aspireerimine tuleb teha ainult enne lümfotsüütide arvu vähendavat keemiaravi.
- Kui tulemused jäävad ebaselgeks, jätkake suure kasvajakoomuse raviskeemiga (st 10×10^6 annuse manustamisega 1. päeval) Auczzyli kasvajakoomusega kohandatud osadeks jagatud annuse raviskeemi alusel.

Joonis 2. Kasvajakoomusega kohandatud osadeks jagatud annuse skeem

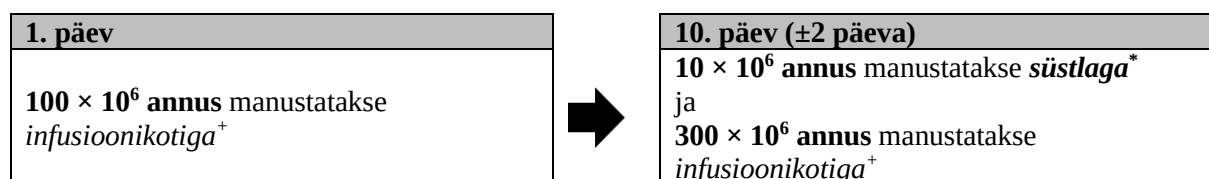
Suure kasvajakoomusega annustamisskeem

(Luuüdi blaste $> 20\%$ või ebaselge)



Väikese kasvajakoomusega annustamisskeem

(Luuüdi blaste $\leq 20\%$)



* Täpset süstlaga manustatavat mahtu vt RfIC-ist. 10×10^6 CD19 CAR-positiivse elujõulise T-raku koti konfiguratsioon sisaldab tavaliselt ületäidet ja sellest on oluline välja võtta ainult ettenähtud maht. $+ 100 \times 10^6$ ja 300×10^6 annused suspendeeritakse ühes või mitmes infusioonikotis.

Sildamisravi

Ravi määraja valikul võib kasvajakoomuse vähendamiseks või haiguse stabiliseerimiseks kaaluda sildamisravi kasutamist enne infusiooni.

Eelravi (lümfootsüütide arvu vähendav keemiaravi)

- Kinnitage Aucatzyli kättesaadavus enne lümfootsüütide arvu vähendava keemiaravi alustamist. Tootmise kestus (aeg leukaferesi vastuvõtmisest kuni toote sertifitseerimiseni) on ligikaudu 20 päeva (vahemik: 17...43 päeva).
- Manustage enne Aucatzyli infusiooni lümfootsüütide arvu vähendava keemiaravi skeem: fludarabiin (FLU) 30 mg/m^2 ööpäevas intravenoosselt ja tsüklofosfamiid (CY) 500 mg/m^2 ööpäevas intravenoosselt. FLU-d ja CY-d manustatakse koos 2 päeva ning ainult fludarabiini kolmandal ja neljandal päeval (koguannus: FLU 120 mg/m^2 ; CY 1000 mg/m^2). Tsüklofosfamiidi ja fludarabiini annuse muutmise kohta vt vastavaid tsüklofosfamiidi ja fludarabiini ravimi omaduste kokkuvõtteid.
- Aucatzyli annust 1. päeval plaanipäraselt mittesaanud patsientidel võib kaaluda kordusravi lümfootsüütide arvu vähendava keemiaraviga, kui Aucatzyli annus lükkub edasi rohkem kui 10 päeva. Lümfootsüütide arvu vähendavat keemiaravi ei tohi pärast Aucatzyli esimese annuse manustamist korrata. Aucatzyli tuleb infundeerida 3 päeva (± 1 päev) möödumisel lümfootsüütide arvu vähendava keemiaravi lõpetamisest (1. päev), et võimaldada vähemalt 48-tunnist väljauhtmist.

Mõnel riskiga patsiendirühmal tuleb ravi Aucatzyliga edasi lükata. Aucatzyli annust 1. päeval plaanipäraselt mittesaanud patsientidel võib kaaluda kordusravi lümfootsüütide arvu vähendava keemiaraviga, kui Aucatzyli annus lükkub edasi rohkem kui 10 päeva. Mürgistuste leevendamiseks võib osutuda vajalikuks teine annuseosa edasi lükata.

Premedikatsioon

- Infusioonireaktsiooni riski vähendamiseks kasutage enne Aucatzyli infusiooni premedikatsiooni parasetamooli (1000 mg suu kaudu) ja difenhüdramiini $12,5$ kuni 25 mg intravenoosselt või suu kaudu (või samaväärsete ravimitega). Süsteemsete kortikosteroidide profülaktiline kasutamine ei ole soovitatav.

Aucatzyli ettevalmistamine

Enne manustamist tuleb kinnitada, et patsiendi identiteet vastab Aucatzyli infusioonikotil olevale ainulaadsele patsienditeabele ja Autolusi planeerimisportaalil esitatud RfIC-ile, RfIC sisaldub ka krüokonteineris. Manustatavate Aucatzyli infusioonikottide koguarv tuleb kinnitada ka patsiendispetsiifilise teabega RfIC-il.

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Aucatzyli tuleb hoonesiseselt transportida purunemis- ja lekkimiskindlates suletud konteinerites.

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud inimvererakke. Aucatzyli käsitlevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitseriietust ja kaitseprille), et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekandumist.

Manustamiseelne ettevalmistus

- Hoides infusioonikotti/-kotte metallkasset(t)i(de)s, viige Aucatzyl kohapealsesse kontrollitava juurdepääsuga vedela lämmastiku aurufaasi säilitamiseks temperatuuril $\leq -150\text{ °C}$ (kuni olete valmis sulatamiseks ja manustamiseks).
- **Aeg vedela lämmastiku aurufaasi keskkonnast väljas tuleb hoida rangelt minimaalne, et vältida ravimi enneaegset sulamist (soovitav on mitte ületada 90 sekundit).**

Planeerimine enne Aucatzyli ettevalmistamist

Patsiendi partiispetsiifiline infusiooniks vabastamise sertifikaat ja annuste ajakava planeerija on saadaval krüokonteineris ja planeerimisportaali kaudu.

Veenduge, et patsiendi identifikaatorid infusiooniks vabastamise sertifikaadil ja infusioonikottidel ühtivad, Joonis 1.

1. Veenduge, et patsiendi luuüdi hindamise tulemused oleksid kättesaadavad (vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2, „Luuüdi hindamine“).

MÄRKUS. Sobiva annustamiskeemi valimiseks kasutatakse patsiendi luuüdi blastide hindamise tulemusi: suure kasvajakoomusega annustamisskeem, kui blastide protsent on $> 20\%$ või ebaselge, või väikese kasvajakoomusega annustamisskeem, kui blastide protsent on $\leq 20\%$, vt Joonis 2.

2. Infusiooniks vabastamise sertifikaadiga kaasas olev Aucatzyli annuste planeerija aitab määrata sobiva annustamisskeemi manustamiseks 1. päeval (3 päeva (± 1 päev) pärast lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi lõpetamist) ja 10. päeval (± 2 päeva). Märkige annuste ajakava planeerijasse järgmine teave:
 - a. Blastide protsent patsiendi luuüdi hindamisest.
 - b. Aucatzyli koti seerianumber/-numbrid; igaks annuseks vajalik kotitüüpide arv; ja ettenähtud kogus süstlaga manustamiseks (10×10^6 annuseks), mis on võetud infusiooniks vabastamise sertifikaadilt.
3. Aucatzyli annuste planeerija täitmine aitab raviarstil määrata kottide arvu ja vastava vajaliku annuse ning Aucatzyli ette valmistada 1. ja 10. päeva (± 2 päeva) annuseks. Infusiooniks vabastamise sertifikaat pakub lisateavet ja asub krüokonteineri kaane sees.

Ülekandmine ja sulatamine

- Kasutades täidetud annuste planeerija juhiseid, kandke AINULT selleks annustamispäevaks vajalik(ud) kasset/kassetid / infusioonikott/-kotid) kohapealsest vedela lämmastiku aurufaasis hoiustamisest sobivasse ülekandeanumasse (st vedela lämmastiku aurufaasis krüokonteinerisse, hoides temperatuuri $\leq -150\text{ °C}$) koti sulatamiskohta transportimiseks.
- Kandke vajalikud kassetid ükshaaval üle, kinnitades Aucatzyli koti seerianumbrid ja patsiendi identifikaatorid igal infusioonikoti etiketil, vt joonis 1.
- **Aeg vedela lämmastiku aurufaasi keskkonnast väljas tuleb hoida rangelt minimaalne, et vältida ravimi enneaegset sulamist (soovitav on mitte ületada 90 sekundit).**
- Kui sel annustamispäeval on vaja mitut infusioonikotti, sulatage üks infusioonikott korraga. ÄRGE eemaldage järgmisi kotte vedela lämmastiku aurufaasis hoiukohast ($\leq -150\text{ °C}$), kuni eelmise koti infusioon on lõppenud.
- Jätke Aucatzyli infusioonikott ümbrisesse ja sulatage see temperatuuril 37 °C , kasutades veevanni või kuiva sulatamise meetodit, kuni kotis ei ole nähtavaid külmunud klompe. Iga kotti tuleb õrnalt masseerida, kuni rakud on parajalt sulanud. Iga infusioonikoti sulatamisele kulub 2 kuni 8 minutit. Eemaldage kott veevannist või sulatamisest kohe pärast sulatamise lõppu. Võtke infusioonikott ettevaatlikult ümbriseist välja, vältides koti ja portide kahjustamist.
- Segage koti sisu õrnalt, et dispergeerida rakumaterjali klompe, ja manustage kohe patsiendile.
- Mitte hoida sulatatud ravimit sügavkülmas ega külmkapis.

Infundeerimisjuhised

Aucatzyl on mõeldud ainult autoloogseks ja intravenoosseks kasutamiseks. Premedikatsiooni ja totalsilumabi või sobiva alternatiivse anti-IL-6 ravi (nt siltuksimab) kasutamise ja nende kättesaadavuse kohta vt ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2.

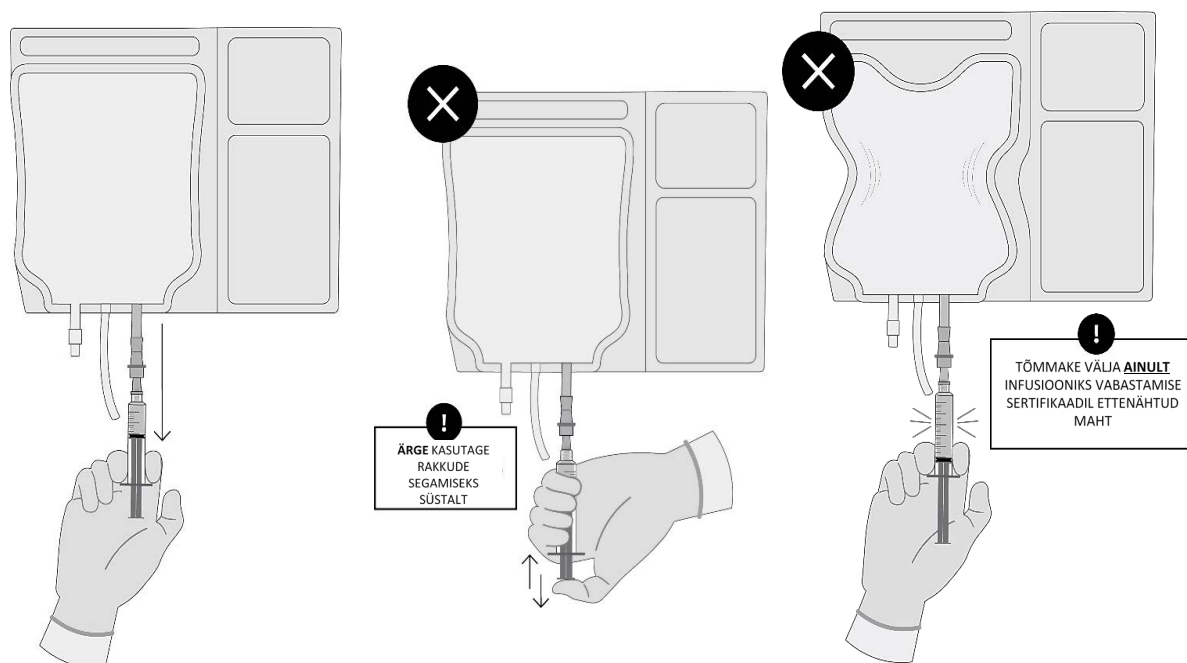
Patsiendi identiteet peab vastama patsiendi identifikaatoritele Aucatzyli infusiooniks vabastamise sertifikaadil (RfIC) ja infusioonikotil.

10 × 10⁶ CD19 CAR-positiivse elujõulise T-rakuga annuse manustamine (süstlapõhine infusioon)

10 × 10⁶ rakuga annus tuleb manustada süstlaga, kuna see on ainus viis infusiooniks vabastamise sertifikaadil ettenähtud mahu manustamiseks. 10 × 10⁶ annus tuleb tõmmata süstlasse järgmiselt:

- Valmistage ette ja manustage Aucatzyli aseptilist tehnikat kasutades.
- Segada koti sisu ettevaatlikult, et rakumaterjali klompe dispergeerida.
- **10 × 10⁶ annuse puhul manustatav maht on märgitud infusiooniks vabastamise sertifikaadil.**
- **Infusiooniks vabastamise sertifikaadil märgitud mahu väljatõmbamiseks** tuleb kasutada võimalikult väikest Luer-lock ühendusega süstalt (1, 3, 5 või 10 ml) koos Luer-lock koti adapteriga.
 - **MITTE** kasutada leukotsüütide arvu vähendavat filtrit.
 - **MITTE** kasutada rakkude segamiseks süstalt, vt **joonis 3**.

Joonis 3. Süstlaga infusiooni juhised 10 × 10⁶ annuseks



- Enne infusiooni tuleb voolik eeltäita naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
- Kui Aucatzyl on süstlasse tõmmatud, kontrollige mahtu ja manustage intravenoosse infusioonina (aeglase süstina ligikaudu 0,5 ml minutis) läbi tsentraalveeni tee (või suure perifeerse veeni juurdepääsuvooliku, mis sobib veretoodetele).
- Lõpetada infusioon toatemperatuuril 60 minuti jooksul pärast sulatamist ja loputada voolikut 60 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
- Hävitage Aucatzyli kasutamata osa (vastavalt kohalikele bioohutuse juhistele).

100 × 10⁶ ja/või 300 × 10⁶ CD19 CAR-positiivse elujõulise T-rakuga annuse manustamine

- Vaadake infusiooniks vabastamise sertifikaadilt ja annuste ajakava planeerijalt järgmisi üksikasju:
 - o Igas infusioonikotis sisalduv CD19 CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude maht ja koguarv.
 - o Igal annustamispäeval manustatav annus ja määratud CD19 CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude annuse saamiseks vajalik kottide arv.
 - o Kui on vaja mitut kotti, sulatage järgmine kott pärast eelmise koti täielikku manustamist.
- Enne infusiooni tuleb voolik eeltäita naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
- Manustage Aucatzyli gravitatsiooni või peristaltilise pumba abil intravenoosse infusioonina läbi tsentraalveeni tee (või suure perifeerse veeni juurdepääsutee, mis sobib veretoodetele).
 - o **MITTE** kasutada leukotsüütide arvu vähendavat filtrit.Veenipunktsiooni tegemisel, portide läbitorkamisel ja kogu rakkude manustamisprotsessi käigus tuleb rakendada aseptilisi tehnikaid.
 - o Segage õrnalt koti sisu Aucatzyli infusiooni ajal, et dispergeerida rakuklompe.
 - o infundeerige kogu Aucatzyli infusioonikoti sisu toatemperatuuril 60 minuti jooksul pärast sulatamist, kasutades gravitatsiooni või peristaltilist pumpa. Pärast kogu infusioonikoti sisu infundeerimist loputage kotti 30 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega ja loputage seejärel voolikut 60 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.
 - o Korrata samme 1...3 kõigi täiendavate infusioonikottide puhul, mis on sel annustamispäeval vajalikud. **Ärge** alustage järgmise koti sulatamist enne, kui eelmise koti infusioon on lõppenud.

Jälgimine

- Patsiente tuleb jälgida iga päev 14 päeva jooksul pärast esimest infusiooni võimalike tsütokiinide vabastamise sündroomi, ICANS-i ja muude toksilisuste nähtude ja sümptomite suhtes.
- Jälgimissagedus pärast esimest 14 päeva tuleb määrata arsti äranägemisel ja seda tuleb jätkata vähemalt 4 nädalat pärast infusiooni.
- Paluge patsientidel jääda vähemalt 4 nädala jooksul pärast esimest infusiooni kvalifitseeritud ravikeskuse vahetusse lähedusse (kuni 2-tunnise sõidu kaugusele).

Juhusliku kokkupuute korral võetavad meetmed

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu materjalide käitlemise kohalikke nõudeid. Potentsiaalselt Aucatzyliga kokkupuutunud tööpinnad ja materjalid tuleb puhastada sobiva desinfitseeriva vahendiga.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Kasutamata ravimpreparaat ja kõik materjalid, mis on Aucatzyliga kokku puutunud (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohtlikud jäätmed kooskõlas inimpäritolu materjalide käitlemise kohalike nõuetega.

IV LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD JÄRELDUSED TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA ANDMISE KOHTA

Euroopa Ravimiameti järeldused:

- **Tingimuslik müügiluba**

Pärast taotluse arutamist on inimravimite komitee arvamusel, et ravimi riski/kasu suhe on soodne ning seega võib sellele anda tingimusliku müügiloa, nagu on kirjeldatud Euroopa avalikus hindamisaruandes.