

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aucatzyl 410×10^6 solua infuusioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Aucatzyl (obekabtageniautoleuseeli) on muuntogeeninen autologinen solupohjainen valmiste. Se sisältää T-soluja, jotka on transdusoitu *ex vivo* käyttäen lentivirusvektoria ja jotka ilmentävät kimeeristä anti-CD19-antigeenireseptoria (CAR). Tämä reseptori koostuu hiiren yksiketjuisesta variaabelista anti-CD19-fragmentista, johon on liitetty kostimulatorinen 4-1BB-domeeni ja signaloiva CD3-zeeta-domeeni.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Jokainen potilaskohtainen Aucatzyl-infuusiopussi sisältää obekabtageniautoleuseelia, jossa on tietty eräkohtainen pitoisuus autologisia, geneettisen muuntelun vuoksi kimeeristä anti-CD19-antigeenireseptoria ilmentäviä T-soluja (CAR-positiivisia, elinkykyisiä T-soluja). Lääkevalmiste on pakattu yhteensä kolmeen tai useampaan infuusiopussiin, jotka sisältävät infuusiona annettavaksi tarkoitettuna soludispersiona suositellulla kokonaisannoksella 410×10^6 CAR-positiivista, elinkykyistä T-solua suspendoituna pakastusliuokseen. Annoksen vaihteluväli on 308– 513×10^6 CAR-positiivista, elinkykyistä T-solua.

Hoidon kokonaistilavuus jaetaan kolmeen tai useampaan infuusiopussiin, joiden tilavuus vaihtelee ja jotka sisältävät $(10 + 100 + 300) \times 10^6$ CAR-positiivista, elinkykyistä T-solua annostuksen mukaan (ks. kohta 4.2).

Lääkevalmisteen määrälliset tiedot, mukaan lukien annettava infuusiopussien määrä (katso kohta 6), ovat infuusion luovutussertifikaatissa (RfIC), joka sijaitsee lääkevalmisteen kylmäkuljetuspakkauksen kannen sisäpuolella.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 7,5 % dimetyylisulfoksidia (DMSO), enintään 1 131 mg natriumia ja 39 mg kaliumia per kokonaisannos (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, dispersio

Väritön tai vaaleankeltainen, erittäin opaalinhohtoinen dispersio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aucatzyl on tarkoitettu vähintään 26-vuotiaiden aikuispotilaiden hoitoon, joilla on uusiutunut tai refraktaarinen (r/r) prekursori-B-solujen akuutti lymfoblastinen leukemia (pre-B-ALL).

4.2 Annostus ja antotapa

Aucatzyl on annettava pätevässä hoitokeskuksessa. Antajan täytyy olla lääkäri, jolla on kokemusta hematologisten syöpien hoidosta ja joka on saanut koulutuksen kyseisen lääkevalmisteen antamiseen ja sillä hoidettujen potilaiden hoitamiseen.

Ennen infusointia on oltava käytettävissä ainakin yksi annos tosilitsumabia ja ensihoitovälineistö sytokiinioireyhtymän (CRS) varalta. Hoitokeskuksella on oltava mahdollisuus saada tosilitsumabin lisäannoksia 24 tunnin kuluessa (ks. kohta 4.4). Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla (esim. Euroopan lääkeviraston saatavuushäiriöluettelossa mainitun saatavuushäiriön takia), soveltuva vaihtoehtoinen anti-interleukiini (IL)-6 -hoito (esim. siltuksimabi) sytokiinioireyhtymän hoitoon tosilitsumabin sijaan on oltava saatavilla ennen infuusiota.

Annostus

Aucatzyl on tarkoitettu vain autologiseen ja laskimonsisäiseen käyttöön (ks. kohta 4.4).

Tavoiteannos on 410×10^6 CD19 CAR -positiivista, elinkykyistä T-solua (vaihteluväli: $308\text{--}513 \times 10^6$ CAR-positiivista, elinkykyistä T-solua), jotka toimitetaan vähintään kolmessa infuusiopussissa.

Hoito-ohjelma koostuu jaetusta annoksesta, joka annetaan päivänä 1 ja päivänä 10 (± 2 päivää). Annosohjelma määräytyy luuytimen blastien prosenttiosuuden osoittaman kasvainkuorman perusteella, joka on saatu lymfosyyttejä poistavan hoidon alkamista edeltävien 7 päivän aikana otetusta näytteestä (kuva 1).

Kylmäkuljetuspakkauksen kannen sisäpuolella olevaa infuusion luovutussertifikaattia ja annosaikataulun suunnitelmaa (liite IIIA) on noudatettava, jotta saavutetaan todellisten infusoitavien solujen määrät ja infusoitavat tilavuudet asianmukaisen annosohjelman noudattamiseksi.

Luuydinarviointi

Saatavilla tulee olla luuydinarviointi koepalasta ja/tai aspiraatinäytteestä, joka on saatu 7 päivän sisällä ennen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian aloittamista. Luuydinarviointia käytetään Aucatzyl-valmisteen annosohjelman määrittämiseen seuraavasti: Suuren kasvainkuorman mukaista annosohjelmaa noudatetaan, jos blastien prosenttiosuus on $> 20\%$. Vähäisen kasvainkuorman mukaista annosohjelmaa noudatetaan, jos blastien prosenttiosuus on $\leq 20\%$ (ks. kuva 1).

Jos luuydinarvioinnin tulokset ovat epäselviä, koepala tai aspiraatti on toistettava (mutta vain kerran). Toistettu koepala tai aspiraatti tulee ottaa vain ennen lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa.

Jos tulokset eivät ole selviä, noudatetaan suuren kasvainkuorman mukaista hoito-ohjelmaa (annetaan 10×10^6 annos päivänä 1 kuvan 1 mukaisesti).

Kuva 1: Aucatzyl-valmisteen kasvainkuorman mukaisesti muokattu jaettu annosohjelma

Suuren kasvainkuorman mukainen annosohjelma

(Blastien määrä luuytimessä > 20 % tai epävarma tulos)

Päivä 1		Päivä 10 (± 2 päivää)
10 x 10 ⁶ solun annos annetaan <i>ruiskulla</i> *	➔	100 x 10 ⁶ solun annos annetaan infuusiopussin kautta ⁺ ja 300 x 10 ⁶ solun annos annetaan infuusiopussin kautta ⁺

Vähäisen kasvainkuorman mukainen annosohjelma

(Blastien määrä luuytimessä ≤ 20 %)

Päivä 1		Päivä 10 (± 2 päivää)
100 x 10 ⁶ solun annos annetaan infuusiopussin kautta ⁺	➔	10 x 10 ⁶ solun annos annetaan <i>ruiskulla</i> * ja 300 x 10 ⁶ solun annos annetaan infuusiopussin kautta ⁺

*Tarkka ruiskulla annettava tilavuus on ilmoitettu infuusion luovutussertifikaatissa. 10 × 10⁶ CD19 CAR -positiivista, elinkykyistä T-solua sisältävän infuusiopussin kokoonpano sisältää ylitäytön, ja siksi on tärkeää vetää ruiskuun vain määritetty tilavuus.

⁺Annokset 100 × 10⁶ ja 300 × 10⁶ suspendoidaan yhteen tai useampaan infuusiopussiin ilman ylitäyttöä.

Siltahoito

Siltahoidtoa voidaan harkita lääkärin harkinnan mukaan ennen infuusiota kasvainkuorman vähentämiseksi tai taudin vakauttamiseksi (ks. kohta 5.1).

Esihoito (lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia)

Lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia on annettava ennen Aucatzyl-infuusiota: fludarabiini 30 mg/m²/vrk laskimoon ja syklofosfamidi 500 mg/m²/vrk laskimoon päivinä -6 ja -5, minkä jälkeen fludarabiinia päivinä -4 ja -3 (kokonaisannos: fludarabiinia 120 mg/m²; syklofosfamidia 1 000 mg/m²). Syklofosfamidin ja fludarabiinin annosmuutokset: katso vastaavat syklofosfamidin ja fludarabiinin valmisteyhteenvedot.

Lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian uusintaa voidaan harkita potilaille, jotka eivät voineet saada Aucatzyl-annosta päivänä 1 suunnitellulla tavalla, jos Aucatzyl-annoksen lykkäämisestä on yli 10 päivää. Lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa ei pidä toistaa ensimmäisen Aucatzyl-annoksen antamisen jälkeen.

Aucatzyl infusoidaan 3 päivää (± 1 päivä) lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian päättymisen (päivä 1) jälkeen, mikä mahdollistaa vähintään 48 tunnin puhdistumisajan.

Aucatzyl-hoitoa on lykättävä joissakin riskiryhmissä (ks. kohta 4.4). Toksisuuden hallitsemiseksi saatetaan tarvita toisen jaetun annoksen lykkäämistä.

Esilääkitys

Infuusioreaktion riskin minimoimiseksi on suositeltavaa, että potilaille annetaan esilääkityksenä parasetamolia (1 000 mg suun kautta) ja difenhydramiinia 12,5–25 mg laskimoon tai suun kautta (tai vastaavia lääkevalmisteita) noin 30 minuuttia ennen Aucatzyl-infuusiota.

Systeemisten kortikosteroidien profylaktista käyttöä ei suositella.

Hoidon lykkäämisen syyt

Aucatzyl-hoitoa on lykättävä, jos aiempien solunsalpaajahoitolääkkeiden aiheuttamia vakavia haittavaikutuksia ei ole saatu hoidettua, jos potilaalla on vaikea samanaikainen infektio tai potilaalla on aktiivinen käänteishyljintäsairaus. Jos potilas tarvitsee lisähappea, Aucatzyl-valmistetta saa infusoida vain, jos se katsotaan asianmukaiseksi hoitavan lääkärin hyöty-/riskiarvion perusteella.

Syyt toisen jaetun annoksen antamisen lykkäämiseen

Annoksen lykkääminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen ensimmäisen jaetun annoksen jälkeen haittavaikutusten hoitamiseksi taulukossa 1 kuvatulla tavalla.

Taulukko 1: Annoksen lykkääminen tai hoidon keskeyttäminen – ohjeet haittavaikutusten riskin pienentämiseen

Haittavaikutus	Vaikeusaste ^a	Toimenpiteet
		Toinen jaettu annos Päivä 10 (± 2 päivää)
Sytokiinioireyhtymä (CRS) ensimmäisen jaetun annoksen jälkeen	Vaikeusaste 2	Harkitaan Aucatzyl-infuusion lykkäämistä päivään 21 asti, jotta sytokiinioireyhtymä voi lievitä enintään vaikeusasteen 1 tasoiseksi. Jos sytokiinioireyhtymä jatkuu päivän 21 jälkeen, toista annosta ei pidä antaa.
	Vaikeusaste ≥ 3	Hoito keskeytetään.
Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (ICANS) ensimmäisen jaetun annoksen jälkeen (ks. kohta 4.4)	Vaikeusaste 1	Harkitaan Aucatzyl-infuusion lykkäämistä päivään 21 asti, jotta ICANS-oireyhtymä voi parantua kokonaan. Jos ICANS-oireyhtymä jatkuu päivän 21 jälkeen, toista annosta ei pidä antaa.
	Vaikeusaste ≥ 2	Hoito keskeytetään.
Keuhko- tai sydäntoksisuus ensimmäisen jaetun annoksen jälkeen ^{b, c}	Vaikeusaste ≥ 3	Hoito keskeytetään.
Vaikea samanaikainen infektio Aucatzyl-infuusion ajankohtana (voi vaikuttaa ensimmäiseen ja toiseen annokseen) ^b (ks. kohta 4.4) ^b	Vaikeusaste ≥ 3	Harkitaan Aucatzyl-infuusion lykkäämistä päivään 21 asti, kunnes vaikean, samanaikaisen infektion katsotaan olevan hallinnassa. Jos vaikea, samanaikainen infektio jatkuu päivän 21 jälkeen, toista annosta ei pidä antaa.
Lisähapen tarve (voi vaikuttaa ensimmäiseen ja toiseen annokseen) ^{b, c}	Vaikeusaste ≥ 3	Harkitaan Aucatzyl-hoidon lykkäämistä päivään 21 asti vain, jos sytokiinioireyhtymä on lievittynyt enintään vaikeusasteen 1 tasoiseksi ja ICANS-oireyhtymä on täysin parantunut. Jos haittavaikutus jatkuu päivän 21 jälkeen, toista annosta ei pidä antaa.

Muut kliinisesti merkittävät haittavaikutukset ensimmäisen jaetun annoksen jälkeen ^b .	Vaikeusaste ≥ 3	Harkitaan Aucatzyl-hoidon lykkäämistä päivään 21 asti vain, jos sytokiinioireyhtymä on lievittynyt enintään vaikeusasteen 1 tasoiseksi ja ICANS-oireyhtymä on täysin parantunut. Jos haittavaikutus jatkuu päivän 21 jälkeen, toista annosta ei pidä antaa.
---	--------------------	---

^a Perustuu Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) -kriteerien versioon 5.0. Vaikeusaste 1 on lievä, vaikeusaste 2 on kohtalainen, vaikeusaste 3 on vakava ja vaikeusaste 4 on hengenvaarallinen. Muokattu National Comprehensive Cancer Network v2.2024 -hoitosuosituksista ”Management of CAR T-Cell-Related Toxicities” ja ASTCT/ASBMT Consensus -luokituksesta.

^b Ei toisen annoksen lykkäystä vaikeusasteen 1 tai vaikeusasteen 2 tapahtumissa.

^c Jos O₂-saturaatio on alle 92 % sairauksien vuoksi.

Seuranta

Potilaita on tarkkailtava ensimmäisen infuusion jälkeen päivittäin 14 päivän ajan mahdollisen sytokiinioireyhtymän, immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän (ICANS) ja muiden toksisuuksien merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.4).

Seurantatiheys ensimmäisten 14 päivän jälkeen on määriteltävä lääkärin harkinnan mukaan, ja seurantaa on jatkettava vähintään 4 viikon ajan.

Potilaita on neuvottava pysymään pätevän hoitokeskuksen lähellä (kahden tunnin matkan päässä) vähintään 4 viikon ajan ensimmäisen infuusion jälkeen.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa yli 65-vuotiaille potilaille.

Pediatriset potilaat

Aucatzyl-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Aucatzyl on tarkoitettu vain autologiseen ja laskimonsisäiseen käyttöön.

Anto-ohjeita on noudatettava tarkasti, jotta annosteluvirheet voidaan minimoida.

- Valkosoluja poistavaa suodatinta ei saa käyttää. Valmistetta ei saa säteilyttää.
- Aucatzyl-annosaikataulun suunnitelma (johon on täytetty potilaan luuytimen blastien prosenttiosuus ja infuusion luovutussertifikaatin [RFIC] tiedot) toimitetaan infuusion luovutussertifikaatin mukana. Se auttaa määrittämään asianmukaisen annosohjelman annostelun päivänä 1 ja päivänä 10 (± 2 päivää). Infuusion luovutussertifikaatti ja annosaikataulun suunnitelma sijaitsevat kylmäkuljetuspakkauksen kannen sisäpuolella.
- Aucatzyl-valmisteen sulatuksen, siirron ja infuusion ajoitukset on sovittava yhteen.
- On varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa infuusiopussin ja infuusion luovutussertifikaatin potilastunnisteita. Älä anna infuusiota, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät ole vastaavia.
- Annettavien infuusiopussien kokonaismäärä on myös vahvistettava potilaskohtaisista infuusion luovutussertifikaatin tiedoista, ks. kohta 6.6.

- Tilavuus, joka annetaan 10×10^6 solun annosta varten, on määritetty infuusion luovutussertifikaatissa. Käytä pienintä soveltuvaa Luer-lock-kärkistä ruiskua riippuen infuusion luovutussertifikaatissa määritetystä annostuksen tilavuudesta.
- Jos tarvitaan useampi kuin yksi infuusiopussi, seuraavat infuusiopussit on sulatettava vasta edellisen infuusiopussin antamisen jälkeen.
- Aucatzyl-infuusiopussin (100×10^6 ja 300×10^6) sisältö on infusoitava huoneenlämpötilassa 60 minuutin kuluessa sulatuksen jälkeen (infuusionopeus 0,1–27 ml/min) painovoiman avulla tai peristalttisella pumpulla.

10×10^6 CD19 CAR -positiivisen, elinkykyisen T-solun annoksen antaminen (ruiskupohjainen infuusio)

10×10^6 solun annos annetaan ruiskulla, sillä tämä on ainoa tapa antaa infuusion luovutussertifikaatissa määritelty tilavuus. **10×10^6 solun** annoksen vetäminen ruiskuun tehdään seuraavasti:

- Valmistele ja anna Aucatzyl aseptista tekniikkaa noudattaen käyttäen käsineitä, suojavaatetusta ja silmäsuojaimia, jotta mahdollisten tartuntatautien leviäminen voidaan välttää.
- Sekoita infuusiopussin sisältö varovasti solumateriaalin paakkujen hajottamiseksi.
- **Tilavuus, joka annetaan 10×10^6 solun annosta varten, on määritetty infuusion luovutussertifikaatissa.**
- Käytä pienintä soveltuvaa Luer-lock-kärkistä ruiskua (1, 3, 5 tai 10 ml) infuusiopussissa olevan Luer-lock-liittimen (tai vastaavan) kanssa vetääksesi ruiskuun infuusion luovutussertifikaatissa määritetyn tilavuuden.
 - o **ÄLÄ** käytä valkosoluja poistavaa suodatinta.
 - o **ÄLÄ** käytä ruiskua solujen sekoittamiseen.
- Esitäytä letku 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä ennen infuusiota.
- Kun Aucatzyl on vedetty ruiskuun, tarkista tilavuus ja anna laskimoinfuusiona (hitaalla nopeudella noin 0,5 ml/min) keskuslaskimokatetrin (tai verivalmisteille sopivan suuren perifeerisen laskimokatetrin) kautta.
- Suorita infuusio loppuun huoneenlämpötilassa 60 minuutin kuluessa sulatuksen jälkeen ja huuhteletku 60 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.
- Hävitä kaikki käyttämättömät Aucatzyl-valmisteen osat paikallisten ohjeiden mukaisesti.

100×10^6 ja/tai 300×10^6 CD19 CAR -positiivisen, elinkykyisen T-solun annoksen antaminen

- Katso infuusion luovutussertifikaatista seuraavat tiedot:
 - o Kunkin infuusiopussin tilavuus ja CD19 CAR -positiivisten, elinkykyisten T-solujen kokonaismäärä.
 - o Riippuen infuusiopussin kokoonpanosta ja potilaan tautikuormasta, annos voidaan suspendoida yhteen tai useampaan infuusiopussiin, joka annetaan päivänä 1 tai päivänä 10. Katso infuusion luovutussertifikaatista ja annosaikataulun suunnitelmasta, miten annos annetaan kyseisenä annostelupäivänä, sekä niiden infuusiopussien lukumäärä, jotka tarvitaan tietyn CD19 CAR -positiivisten, elinkykyisten T-solujen annoksen antamiseen. Jos tarvitset useamman kuin yhden infuusiopussin, sulata seuraava infuusiopussi vasta, kun edellinen infuusiopussi on annettu kokonaan.
- Esitäytä letku 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä ennen infuusiota.
- Anna Aucatzyl painovoiman avulla tai peristalttisella pumpulla avustettuna laskimoinfuusiona keskuslaskimokatetrin kautta (tai verivalmisteille soveltuvan suuren perifeerisen laskimokatetrin kautta).
 - o **ÄLÄ** käytä valkosoluja poistavaa suodatinta.
 - o Aseptisia tekniikoita on käytettävä suoritettaessa laskimopunktiota (soveltuvien osien), portteihin pistettäessä ja solujen antoprosessin aikana.
- Sekoita infuusiopussin sisältö varovasti Aucatzyl-infuusion ajankohtana, jotta solupaakut rikkoutuvat.

- Infusoi Aucatzyl-infuusiopussin koko sisältö huoneenlämmössä 60 minuutin kuluessa sulatuksen jälkeen painovoiman avulla tai peristalttisella pumpulla.
 - o Kun infuusiopussin koko sisältö on annettu, huuhtelee infuusiopussi 30 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä ja huuhtelee sen jälkeen letku 60 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.
 - o Toista vaiheet 1–3 kaikkien kyseisenä annostelupäivänä tarvittavien lisäinfuusiopussien kohdalla. **ÄLÄ** aloita seuraavan infuusiopussin sulattamista, ennen kuin edellisen infuusiopussin infuusio on valmis.

Yksityiskohtaiset ohjeet, jotka koskevat suunnittelua, valmistelua ja antamista sekä vahinkoaltistumisen tapahduttua tai Aucatzyl-valmistetta hävitettäessä tehtäviä toimenpiteitä, on esitetty kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian vasta-aiheet täytyy ottaa huomioon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Jäljitettävyyksvaatimuksia, jotka koskevat solupohjaisia pitkälle kehitetyissä hoidoissa käytettäviä lääkkeitä, on noudatettava. Jäljitettävyyden varmistamiseksi valmisteen nimeä, eränumeroa ja hoidetun potilaan nimeä on säilytettävä 30 vuoden ajan valmisteen viimeisen käyttöpäivän jälkeen.

Autologinen käyttö

Aucatzyl on tarkoitettu ainoastaan autologiseen käyttöön, eikä sitä saa missään tapauksessa antaa muille potilaille. Aucatzyl-valmistetta ei saa antaa, jos valmisteen merkinnöissä ja infuusion luovutussertifikaatissa olevat tiedot eivät vastaa potilaan henkilötietoja.

Yleistä

Aucatzyl-valmisteen saatavuus on varmistettava ennen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian aloittamista.

Potilaat on arvioitava kliinisesti uudelleen ennen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian ja Aucatzyl-valmisteen antamista sen varmistamiseksi, että hoidon lykkäämiselle ei ole syitä.

Lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa koskevat varoitukset ja varotoimet on otettava huomioon.

Hoidon lykkäämisen tai keskeyttämisen syyt

Aucatzyl-valmistetta ei saa antaa potilaalle, jolla on kliinisesti merkittäviä aktiivisia systeemisiä infektioita, jos potilaalla on merkittäviä turvallisuushuolia lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian jälkeen tai jos potilas tarvitsee lisähappea sairautensa hoitoon (ks. kohta 4.2).

Sytokiinioireyhtymä (CRS)

Sytokiinioireyhtymää raportoitiin Aucatzyl-hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8). Sytokiinioireyhtymä on todennäköisempi potilailla, joilla on suuri kasvainkuorma. Sytokiinioireyhtymää voi esiintyä enintään 23 päivän aikana infuusion jälkeen. Vaikeita haittavaikutuksia on raportoitu Aucatzyl-infuusion jälkeen. Yleisesti ottaen CAR T -hoidon jälkeinen sytokiinioireyhtymä voi olla hengenvaarallinen.

Potilaita on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkäriin milloin tahansa, jos sytokiinioireyhtymän oireita tai löydöksiä ilmenee.

Sytokiinioireyhtymän ensimmäisen merkin ilmaantuessa potilas on arvioitava välittömästi sairaalahoidon ja hoidon tarpeen osalta taulukon 2 ohjeiden mukaisesti sekä myös tukihoidon antamisen tarpeen osalta. Myelooisten kasvutekijöiden, kuten granulosityttikasvutekijän (G-CSF) tai granulositytti-makrofagikasvutekijän (GM-CSF), käyttöä on vältettävä sytokiinioireyhtymän aikana, koska sytokiinioireyhtymän oireet saattavat pahentua.

Potilaita on tarkkailtava päivittäin 14 päivän ajan ensimmäisen infuusion jälkeen mahdollisen sytokiinioireyhtymän merkkien ja oireiden varalta. Yleisimpiä sytokiinioireyhtymän ilmenemismuotoja olivat kuume, hypotensio ja hypoksia. Seurantatiheys ensimmäisten 14 päivän jälkeen on määriteltävä lääkärin harkinnan mukaan. Seuranta on jatkettava vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen (katso kohta 4.2).

Sytokiinioireyhtymää on hoidettava potilaan kliinisten oireiden ja taulukossa 2 annettujen sytokiinioireyhtymän luokitus- ja hoito-ohjeiden mukaisesti. Sytokiinioireyhtymän ensimmäisen merkin ilmaantuessa on aloitettava hoito tosilitsumabilla tai tosilitsumabilla ja kortikosteroideilla.

Varmista ennen Aucatzyl-infuusiota, että jokaisella potilaalla on välitön mahdollisuus tosilitsumabihoitoon 24 tuntia vuorokaudessa. Poikkeuksellisessa tapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla, ennen infuusiota on saatavilla oltava sopiva vaihtoehtoinen anti-IL-6-hoito (esim. siltuksimabi) sytokiinioireyhtymän hoitoon.

Hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin (HLH)/makrofagiaktivaatio-oireyhtymän (MAS) tutkimista on harkittava potilailla, joilla on vaikea tai hoitoon reagoimaton sytokiinioireyhtymä.

Vaikeusasteen > 2 tasoisen sytokiinioireyhtymän lieittyminen enintään vaikeusasteen 1 tasoiseksi on varmistettava ennen toisen jaetun infuusion/annoksen antamista.

Taulukko 2: Sytokiinioireyhtymän luokitus ja hoito-ohjeet

Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste ^a	Anti-IL-6-hoito ^b	Kortikosteroidit ^c
Vaikeusaste 1 Kuume ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).	Pitkittyneestä sytokiinioireyhtymästä (> 3 päivää) kärsiville potilaille tai potilaille, joilla on merkittäviä oireita, komorbiditeettejä ja/tai jotka ovat iäkkäitä, annetaan 1 annos tosilitsumabia 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin aikana (annos ei saa ylittää 800 mg:aa).	-
Vaikeusaste 2 Kuume, johon liittyy hypotensio, joka ei vaadi vasopressoreita ja/tai hypoksia, joka vaatii matalan virtauksen nenäkanyyliä tai blow-by-hoitoa.	Tosilitsumabi 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin aikana (annos ei saa ylittää 800 mg:aa). Tosilitsumabihoito toistetaan, jos oireet eivät lieydy; enintään 3 annosta 24 tunnin aikana, yhteensä enintään 4 annosta. Jos tosilitsumabi- ja mahdolliseen kortikosteroidihoitoon ei muodostu vastetta, hoitoon voidaan lisätä siltuksimabi.	Jatkuvan hoitoon reagoimattoman hypotension hoitoon 1–2:n anti-IL-6-annoksen jälkeen: harkitaan deksametasonia 10 mg laskimoon 12–24 tunnin välein.

Sytokiinioireyhtymän vaikeusaste^a	Anti-IL-6-hoito^b	Kortikosteroidit^c
Vaikeusaste 3 Kuume, johon liittyy hypotensio, joka vaatii vasopressoria vasopressiinin kanssa tai ilman ja/tai hypoksia, joka vaatii happea korkean virtauksen nenäkanyylin, kasvomaskin, varaajapussillisen maskin tai venturi-maskin kautta.	Tosilitsumabia vaikeusasteen 2 ^c mukaisesti, jos enimmäisannosta ei saavuteta 24 tunnin aikana.	Deksametasonia 10 mg laskimoon 6–12 tunnin välein. Jos ei reagoi hoitoon, hoidetaan vaikeusasteen 4 mukaisesti.
Vaikeusaste 4 Kuume, johon liittyy hypotensio, joka vaatii useita vasopressoreita (pois lukien vasopressiini) ja/tai ylipaineventilaatiota vaativa hypoksia (esim. CPAP, BiPAP, intubaatio ja mekaaninen ventilaatio).	Tosilitsumabia vaikeusasteen 2 ^c mukaisesti, jos enimmäisannosta ei saavuteta 24 tunnin aikana.	Deksametasonia 10 mg laskimoon 6 tunnin välein. Jos ei reagoi hoitoon, harkitaan kolmea annosta metyyliiprednisolonia 1 000 mg laskimoon. Jos ei reagoi hoitoon, harkitaan annostelua 12 tunnin välein.

BiPAP = kaksoispaineventilaatio; CPAP = jatkuva positiivinen ilmatiepainne; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events -kriteerit; IL = interleukiini; NCI = National Cancer Institute.

^a Perustuu ASTCT/ASBMT-kriteereihin = American Society for Transplantation and Cellular Therapy/American Society for Blood and Marrow Transplantation Consensus Grading ja NCI CTCAE -kriteerien versioon 5.0.

^b Katso kunkin lääkeaineen lääkemääräystiedot.

^c Arvioi jokaisen annoksen jälkeen myöhempien annosten tarve.

Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (ICANS)

Vaikeita, hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia neurologisia häiriövaikutuksia, joita kutsutaan myös ICANS-oireyhtymäksi, on havaittu AUCATZYL-hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Potilaita on tarkkailtava ICANS-oireyhtymän merkkien ja oireiden varalta ja heitä on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos neurotoksisuuden merkkejä tai oireita ilmenee. Ohimenevät neurologiset oireet voivat olla heterogeenisiä, ja niitä voivat olla enkefalopatia, afasia, letargia, päänsärky, vapina, ataksia, unihäiriöt, ahdistuneisuus, kiihtyneisyys ja psykoosin merkit. Vakavia reaktioita ovat mm. kouristuskohtaukset ja tajunnan tason alentuminen.

Muut neurologisten merkkien tai oireiden syyt on poissuljettava. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä lääkevalmisteita, jotka voivat aiheuttaa keskushermoston (CNS) lamaa, lukuun ottamatta antikonvulsanttihoitoa, jota on käytettävä taulukossa 3 annettujen ICANS-oireyhtymän hoitoa koskevien ohjeiden mukaisesti. Elektroenkefalogrammi (EEG) tehdään kohtausten aktiivisuuden mittaamiseksi vaikeusasteen ≥ 2 neurotoksisuuden tapauksessa.

Jos samanaikaista sytokiinioireyhtymää epäillään ICANS-tapahtuman aikana, on annettava seuraavia hoitoja:

- Kortikosteroidit aggressiivisemmän intervention mukaan, sytokiinioireyhtymän ja ICANS-oireyhtymän vaikeusasteiden perusteella, jotka ovat taulukossa 2 ja taulukossa 3.
- Tosilitsumabi sytokiinioireyhtymän luokituksen mukaan, joka on taulukossa 2.
- Kouristuskohtauksia estävä hoito ICANS-oireyhtymän kriteerien mukaisesti, jotka ovat taulukossa 3.

Jos ICANS-oireyhtymää epäillään, neurologinen arviointi ja luokitus on tehtävä vähintään kahdesti päivässä, sisältäen kognitiivisen arvioinnin ja motorisen heikkouden arvioinnin. Neurologinen konsultaatio on järjestettävä ensimmäisen neurotoksisuuden merkin ilmetessä sekä magneettikuvaus varjoaineen kanssa ja ilman varjoainetta (tai aivojen TT-kuvaus, jos magneettikuvaus ei ole mahdollinen) vaikeusasteen ≥ 2 neurotoksisuuden tapauksessa.

Jos epäillään ICANS-oireyhtymää, sitä hoidetaan taulukon 3 suositusten mukaisesti. Laskimonsisäistä nesteytystä suositellaan potilaille aspiraation varotoimenpiteenä. Elintoimintoja tukevaa tehohoitoa annetaan vakaviin tai hengenvaarallisiin neurologisiin toksisuuksiin.

Asianmukainen hoito on annettava ja minkä tahansa meneillään olevan vaikeusasteen > 1 tasoisen ICANS-oireyhtymän lievittyminen on varmistettava ennen toisen jaetun infuusion/annoksen aloittamista (ks. kohta 4.2).

Taulukko 3: ICANS-oireyhtymään liittyvien haittavaikutusten luokittelu ja hoito-ohjeet (kaikki vaikeusasteet)

ICANS-oireyhtymän vaikeusaste ^a	Samanaikainen sytokiinioireyhtymä	Ei samanaikaista sytokiinioireyhtymää
Vaikeusaste 1 ICE-pistemäärä ^b : 7–9, ei tajunnan tason laskua	Tosilitsumabi 8 mg/kg laskimoon 1 tunnin aikana (annos ei saa ylittää 800 mg:aa). ^c	Elintoimintoja tukeva hoito.
Vaikeusaste 2 ICE-pistemäärä ^b : 3–6 ja/tai lievää uneliaisuutta, herää ääneen.	Tosilitsumabi vaikeusasteen 1 mukaisesti^c, Lisähoito, ks. sarake ”Ei samanaikaista sytokiinioireyhtymää”. Harkitaan potilaan siirtämistä teho-osastolle, jos neurotoksisuuteen liittyy vaikeusasteen ≥ 2 tasoinen sytokiinioireyhtymä.	- Elintoimintoja tukeva hoito. - Annetaan 1 annos deksametasonia 10 mg laskimoon ja arvioidaan uudelleen. Voidaan toistaa 6–12 tunnin välein, jos tilanne ei parane. - Harkitaan kouristuskohtauksia estävää hoitoa (esim. levetirasetaamia) kohtausten profylaksiaa varten.
Vaikeusaste 3 ICE-pistemäärä ^b : 0–2 ja/tai alentunut tajunnan taso, herää vain kosketukseen ja/tai mikä tahansa kliininen fokaalinen tai yleistynyt kouristuskohtaus, joka lievittyy nopeasti, tai ei-konvulsiviset epileptiset kohtaukset EEG:ssä, jotka lievittyvät intervention avulla. ja/tai fokaalinen tai paikallinen edeema aivokuvauksessa.	Tosilitsumabi vaikeusasteen 1 mukaisesti.^c Lisähoito, ks. sarake ”Ei samanaikaista sytokiinioireyhtymää”.	- Tehohoito on suositeltavaa. - Deksametasoni 10 mg laskimoon 6 tunnin välein tai metyyliiprednisoloni 1 mg/kg laskimoon 12 tunnin välein. - Harkitaan aivokuvausta (TT tai magneettikuvaus) 2–3 päivän välein, jos potilaalla on jatkuvaa vaikeusasteen ≥ 3 neurotoksisuutta. - Harkitaan kouristuskohtauksia estävää hoitoa (esim. levetirasetaamia) kohtausten profylaksiaa varten.

Vaikeusaste 4 ICE-pistemäärä ^b : 0 (potilas ei reagoi eikä kykene suorittamaan ICE-arviota) ja/tai stupor tai kooma ja/tai hengenvaarallinen pitkittynyt kohtaus (≥ 5 minuuttia) tai toistuvia kliinisiä tai sähköisiä epileptisiä kohtauksia ilman paluuta lähtötasolle välillä ja/tai diffuusi aivoedeema aivokuvauksen perusteella, deserebraatio- tai dekortikaatorigiditeetti tai papilledema, aivohermon VI pareesi tai Cushingin triadi.	Tosilitsumabi vaikeusasteen 1 mukaisesti. ^c Lisähoito, ks. sarake ”Ei samanaikaista sytokiini-oireyhtymää”.	• Tehohoito, harkitse mekaanista ventilaatiota hengitysteiden suojaamiseksi. • Suuriannoksiset steroidit. • Harkitaan aivokuvausta (TT tai magneettikuvaus) 2–3 päivän välein, jos potilaalla on jatkuvaa vaikeusasteen ≥ 3 neurotoksisuutta. • Hoidetaan konvulsivista status epilepticusta hoitolaitoksen hoito-ohjeistuksen mukaisesti.
--	---	---

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; ASBMT = American Society for Blood and Marrow Transplantation; CAT = kimeerinen antigeenireseptori; CRS = sytokiini-oireyhtymä; TT = tietokonetomografia; ICE = immuuniefektorisoluihin liittyvä enkefalopatia; EEG = elektroenkefalogrammi; ICANS = immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä; IL = interleukiini; i.v. = laskimonsisäinen; MK = magneettikuvaus; NCCN = National Comprehensive Cancer Network.

^a Muokattu ASTCT/ASBMT ICANS Consensus- ja NCCN Guidelines -ohjeiden versiosta 1.2025, jotka koskevat CAR T -soluihin liittyvien toksisuuksien hallintaa. ICANS-oireyhtymän vaikeusaste määritetään vakavimman tapahtuman (ICE-pisteytys, tajunnan taso, kouristuskohdot, motoriset löydökset, kohonnut kallonsisäinen paine/aivoedeema) perusteella, jolle ei voida antaa mitään muuta syytä.

^b Alentunut tajunnan taso ei saa johtua mistään muusta syystä (esim. ei rauhoittavaa hoitoa).

^c Toistetaan tosilitsumabihoito 8 tunnin välein tarpeen mukaan, jos potilas ei reagoi laskimoon annettaviin nesteisiin tai lisähapen määrän nostoon. Rajoitetaan enintään kolmeen annokseen 24 tunnin aikana; yhteensä enintään 4 annosta. Jos tosilitsumabia ei ole saatavilla, on annettava sopivaa vaihtoehtoista anti-IL-6-hoitoa (esim. siltuksimabia).

Pitkittyneet sytopeniat

FELIX-tutkimuksessa esiintyi hyvin yleisesti vähintään vaikeusasteen 3 taseisia pitkittyneitä sytopenioita Aucatzyl-infuusion jälkeen, mukaan lukien trombosytopenia ja neutropenia (katso kohta 4.8). Potilailla voi esiintyä sytopeniaa useita viikkoja lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian ja Aucatzyl-infuusion jälkeen. Suurimmalla osalla potilaista, joilla esiintyi vaikeusasteen 3 sytopeniaa 1 kuukauden kuluttua Aucatzyl-hoidon jälkeen, se lievittyi enintään vaikeusasteen 2 tasoiseksi kuukauden 3 kohdalla.

Potilaan verenkuvaa on seurattava Aucatzyl-infuusion jälkeen. Pitkittyntä sytopeniaa on hoidettava hoitolaitoksen ohjeiden mukaisesti.

Vaikeat infektiot

Aucatzyl-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on kliinisesti merkittäviä aktiivisia systeemisiä infektioita. Potilaita on tarkkailtava infektion merkkien ja oireiden varalta ennen Aucatzyl-infusiota, sen aikana ja sen jälkeen ja hoidettava asianmukaisesti. Infektioihin on annettava asianmukaista profylaktista ja terapeuttista hoitoa (ks. kohta 4.2) ja vaikean samanaikaisen infektion täysimääräinen hoito on varmistettava ennen toisen annoksen aloittamista.

Aucatzyl-valmisteen saamisen jälkeen potilailla on esiintynyt vaikeita infektioita, myös hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia infektioita. Potilailla havaittiin vähintään vaikeusasteen 3 tasoinen kuumeinen neutropenia Aucatzyl-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.8), ja se voi esiintyä samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa. Kuumeisen neutropenian tapauksessa infektio on arvioitava ja sitä on hoidettava laajakirjoisilla antibiooteilla, nesteillä ja muulla lääketieteellisesti soveltuvalla elintoimintoja tukevalla hoidolla.

Immunosuppressiopotilailla on raportoitu hengenvaarallisia ja kuolemaan johtaneita opportunistisia infektioita, mukaan lukien levinneitä sieni-infektioita ja viruksen uudelleenaktivoitumista (esim. HHV-6). Näiden infektioiden mahdollisuutta on harkittava potilailla, joilla on neurologisia tapahtumia, ja asianmukaiset diagnostiset arvioinnit on suoritettava.

Viruksen uudelleenaktivoituminen

Viruksen uudelleenaktivoitumista, esim. HBV:n uudelleenaktivoitumista, voi esiintyä potilailla, joita hoidetaan B-soluja vastaan kohdistetuilla lääkevalmisteilla. Se voi johtaa fulminanttiin hepatiittiin, maksan vajaatoimintaan ja kuolemaan.

Hypogammaglobulinemia

Hypogammaglobulinemia johtuu B-soluaplastiasta, ja sitä on nähty CD19 CAR T -hoidon aiheuttaman normaaliin B-solujen deplektion seurauksena. Hypogammaglobulinemiaa on raportoitu Aucatzyl-valmisteella hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Hypogammaglobulinemia tekee potilaista alttiimpia infektioille. Immunoglobuliinipitoisuuksia on seurattava Aucatzyl-hoidon jälkeen, ja niitä on hoidettava hoitolaitoksen ohjeistuksen mukaisesti, mukaan lukien infektiota ehkäisevillä varotoimilla, antibiootti- tai antiviraaliprofylaksialla ja immunoglobuliinikorvaushoidolla.

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi ja makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (HLH/MAS)

HLH/MAS-oireyhtymää on raportoitu Aucatzyl-hoidon jälkeen (ks. kohta 4.8). Hoito on annettava hoitolaitoksen ohjeistuksen mukaisesti.

Aiempi kantasolusiirto (käänteishyljintäsairaus)

Potilaiden ei suositella saavan Aucatzyl-valmistetta kolmen kuukauden kuluessa allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron (HSCT) saamisesta, koska tällöin on olemassa riski, että Aucatzyl pahentaa käänteishyljintäsairautta.

Aucatzyl-valmisteen valmistuksen yhteydessä tehtävä leukaferesi on suoritettava vähintään 3 kuukautta allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen.

Sekundaariset syövät, mukaan luettuina T-soluperäiset sekundaariset syövät

Aucatzyl-hoitoa saaneille potilaille saattaa kehittyä sekundaarisia syöpiä. T-soluperäisiä syöpiä on raportoitu sen jälkeen, kun hematologisia syöpiä on hoidettu BCMA- tai CD19-kohdennetulla CAR-T-soluhoidolla. T-soluperäisiä syöpiä, myös CAR-positiivisia syöpiä, on raportoitu viikkoja ja jopa useita vuosia BCMA- tai CD19-kohdennetun CAR-T-soluhoidon jälkeen. Kuolemaan johtaneita tapauksia on esiintynyt.

Potilaita on seurattava elinikäisesti sekundaaristen syöpien merkkien varalta. Jos potilaalle ilmaantuu sekundaarinen syöpä, lääkeyritykseen on otettava yhteyttä ohjeiden saamiseksi siitä, miten potilaalta otetaan näytteet.

Tuumorilyysioireyhtymä (TLS)

FELIX-tutkimuksessa on havaittu tuumorilyysioireyhtymää, joka voi olla vaikea-asteinen. Tuumorilyysioireyhtymän riskin minimoimiseksi potilaiden, joilla on suuri kasvainkuorma, on saatava tuumorilyysioireyhtymän varalta profylaksia standardiohjeiden mukaisesti ennen Aucatzyl-infuusiota. Aucatzyl-infuusioiden jälkeen ilmeneviä tuumorilyysioireyhtymän oireita ja löydöksiä on seurattava ja tapahtumia on hoidettava standardiohjeiden mukaisesti.

Yliherkkyyshäiriöt

Vakavia yliherkkyyshäiriöitä, kuten anafylaksia, saattaa esiintyä Aucatzyl-valmisteen sisältämästä dimetyylisulfoksidista johtuen.

Taudinaiheuttajien siirtyminen

Vaikka testeillä tarkistetaan, että Aucatzyl on steriili eikä sisällä mykoplasmaa, tartunnanaiheuttajien siirtymisen vaara on olemassa. Tämän vuoksi Aucatzyl-valmistetta antavien terveydenhuollon ammattilaisten on tarkkailtava potilaita hoidon jälkeen infektion merkkien ja oireiden varalta ja tarvittaessa annettava asianmukainen hoito.

Interferenssi virustestauksessa

Koska Aucatzyl-valmisteen valmistuksessa käytettävässä lentivirusvektorissa on pieni määrä lyhyitä, HI-viruksen kanssa identtisiä geneettisen tiedon jaksoja, jotkin HIV-nukleinihappotestit saattavat antaa väärän positiivisen tuloksen.

Serologinen testaus

HBV:n, HCV:n, HIV:n ja muiden tartunnanaiheuttajien seulonta on suoritettava kliinisten ohjeiden mukaisesti ennen solujen keräämistä valmistusta varten (ks. kohta 4.2). Leukaferesimateriaalia ei hyväksytä valmistukseen potilailta, joilla on aktiivinen HIV-, aktiivinen HBV- tai aktiivinen HCV-infektio.

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Aucatzyl-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta eivätkä elimiä, kudoksia tai soluja transplantaatiota varten. Tämä tieto kerrotaan myös potilaskortissa, joka on annettava potilaalle hoidon jälkeen.

Aktiivinen keskushermoston lymfooma

Tämän lääkevalmisteen käytöstä on vain vähän kokemusta potilailla, joilla on aktiivinen keskushermoston lymfooma, joka määritellään aivometastaaseiksi, jotka on vahvistettu kuvantamisella. Oireettomia potilaita, joilla oli enintään keskushermoston CNS-2-tauti (määritelmänä valkosolujen määrä < 5/mikrol aivo-selkäydinnesteessä, jossa on lymfoblasteja) ilman kliinisesti ilmeisiä neurologisia muutoksia, hoidettiin Aucatzyl-valmisteella. Tästä populaatiosta on kuitenkin olemassa vain vähän tietoja. Tämän vuoksi Aucatzyl-valmisteen hyöty/riski-suhdetta ei ole osoitettu näissä populaatioissa.

Samanaikainen sairaus

Tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli aiemmin tai parhaillaan aktiivinen keskushermoston häiriö tai riittämätön munuaisten, maksan, keuhkojen tai sydämen toiminta. Nämä potilaat ovat todennäköisesti alttiimpia jäljempänä kuvattujen haittavaikutusten seurauksille ja vaativat erityistä huomiota.

Aiempi anti-CD19-lääkehoito

Aucatzyl-valmisteen käyttöä ei suositella, jos potilaalla on CD19-negatiivinen sairaus tai vahvistamaton CD19-status.

Pitkäaikainen seuranta

Potilaat odotetaan kirjattavan pitkäaikaiseen seurantatutkimukseen tai rekisteriin, jotta voidaan selvittää paremmin Aucatzyl-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pitkällä aikavälillä.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 1 131 mg natriumia per tavoiteannos, joka vastaa 57 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuiselle.

Kaliumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 39 mg kaliumia per tavoiteannos, joka vastaa 1 %:a WHO:n suosittelemasta kaliumin 3,51 g:n päivittäisestä vähimmäissaannista aikuiselle.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Profylaktinen systeemisten kortikosteroidien käyttö voi haitata Aucatzyl-valmisteen vaikutusta. Siksi systeemisten kortikosteroidien profylaktista käyttöä ei suositella ennen infuusiota (ks. kohta 4.2).

Tosilitsumabin tai kortikosteroidien antaminen sytokiinioireyhtymän ja ICANS-oireyhtymän hoitoon ei vaikuttanut monistumisen nopeuteen tai laajuuteen ja säilymiseen.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävät rokotteet

Eläviä viruksia sisältävien rokotteiden käytön turvallisuutta Aucatzyl-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Varotoimenpiteenä suositellaan, että eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei anneta vähintään 6 viikkoon ennen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian aloittamista, Aucatzyl-hoidon aikana eikä ennen kuin immunitaetti on elpynyt hoidon jälkeen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, täytyy tehdä raskaustesti mahdollisen raskauden selvittämiseksi ennen Aucatzyl-hoidon aloittamista. Aucatzyl-valmistetta ei suositella sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi mutta eivät käytä ehkäisyä.

Katso lymfosyyttejä vähentävään kemoterapiaan kuuluvien valmisteiden tuotetiedoista tietoa tehokkaan ehkäisyn tarpeesta potilailla, jotka saavat lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa.

Ei ole riittävästi altistusta koskevia tietoja, jotta voitaisiin antaa ehkäisyn kestoa koskevia suosituksia Aucatzyl-hoidon jälkeen.

Raskaus

Obekabtageeniautoleuseelin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Ei ole tutkittu lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevilla eläinkokeilla, voiko Aucatzyl-valmisteen antaminen raskaana olevalle naiselle vahingoittaa sikiötä (ks. kohta 5.3).

Ei tiedetä, voiko obekabtageeniautoleuseeli siirtyä sikiöön. Jos transdusoidut solut läpäisevät istukan, ne saattavat vaikutusmekanismin perusteella aiheuttaa sikiötoksisuutta, kuten B-solujen lymfositopeniaa. Sen vuoksi Aucatzyl-valmistetta ei suositella raskaana oleville naisille. Raskaana oleville naisille on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä.

Raskaudesta Aucatzyl-hoidon jälkeen on keskusteltava hoitavan lääkärin kanssa.

Aucatzyl-hoitoa saaneen äidin vastasyntyneen lapsen immunoglobuliinipitoisuuksien ja B-solujen arviointia on harkittava.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö obekabtageeniautoleuseeli-solut ihmisillä äidinmaitoon tai siirtyvätkö ne imettävään lapseen. Imetettävään imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois. Hoitavan lääkärin on kerrottava imettävälle naiselle imetettävään lapseen mahdollisesti kohdistuvasta riskistä.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa kliinisiä tietoja Aucatzyl-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen. Vaikutuksia miehen ja naisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläinkokeilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Aucatzyl-valmisteella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Neurologisten tapahtumien mahdollisuuden vuoksi, mukaan lukien psyykkisen tilan muutokset tai kouristuskouristukset, potilaan on vältettävä ajamista tai raskaiden tai mahdollisesti vaarallisten koneiden käyttöä vähintään 8 viikkoa infuusion jälkeen tai kunnes hoitava lääkäri on todennut neurologisen tapahtuman hävinneen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimpiä ei-laboratorioperäisiä haittavaikutuksia olivat sytokiinioireyhtymä (68,5 %), tarkemmin määrittämättömän patogeenin aiheuttamat infektiot (44,9 %), tuki- ja liikuntaelimestön kipu (31,5 %), kuume (29,1 %), kipu (27,6 %), pahoinvointi (26,0 %), ripuli (25,2 %), päänsärky (23,6 %), väsymys (22,0 %) ja verenvuoto (21,3 %).

Yleisimmät ei-laboratorioperäiset, vähintään vaikeusasteen 3 tasoiset haittavaikutukset olivat tarkemmin määrittämättömän patogeenin aiheuttamat infektiot (24,4 %), kuumeinen neutropenia (23,6 %), virusinfektiot (13,4 %) ja bakteeri-infektiot (11,0 %).

Yleisimmät kaikenasteiset vakavat haittavaikutukset olivat tarkemmin määrittämättömän patogeenin aiheuttamat infektiot (20,5 %), kuumeinen neutropenia (13,4 %), ICANS-oireyhtymä (9,4 %), sytokiinioireyhtymä (7,9 %), sepsis (7,9 %) ja kuume (7,1 %).

Yleisimmät vaikeusasteen 3 tai 4 tasoiset laboratorioarvojen poikkeavuudet olivat neutropenia (98,4 %), alentunut leukosyyttimäärä (97,6 %), alentunut lymfosyyttimäärä (95,3 %), trombositopenia (77,2 %) ja anemia (65,4 %).

Myös lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia ennen Aucatzyl-valmisteen antoa vaikuttaa laboratoriopoikkeamiin.

Taulukkomuotoinen luettelo haittavaikutuksista

Taulukossa 4 on yhteenveto haittavaikutuksista yhteensä 127 potilaalta, jotka saivat Aucatzyl-valmistetta vaiheen Ib ja vaiheen II FELIX-tutkimuksessa. Nämä haittavaikutukset on esitetty Medical Dictionary for Regulatory Activities -luokituksen elinjärjestelmäluokkien ja esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$) ja yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 4: Aucatzyl-hoidon yhteydessä todetut lääkkeen haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot		
	Hyvin yleinen	Tarkemmin määrittelemättömän patogeenin aiheuttamat infektiot Bakteeri-infektiot COVID-19 Virus-infektiot, pois lukien COVID-19 Sieni-infektiot Sepsis
Veri ja imukudos		
	Hyvin yleinen	Neutropenia ^a Leukopenia ^a Lymfopenia ^a Trombosytopenia ^a Anemia ^a Kuumeinen neutropenia Koagulopatia
Immuunijärjestelmä		
	Hyvin yleinen	Sytokiinioireyhtymä
	Yleinen	Hypogammaglobulinemia Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi Käänteishyljintäsairaus
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
	Hyvin yleinen	Vähentynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt		
	Yleinen	Delirium ^b
Hermosto		
	Hyvin yleinen	Päänsärky Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksinen oireyhtymä Enkefalopatia ^c Huimaus
	Yleinen	Vapina
Sydän		
	Hyvin yleinen	Takykardia
	Yleinen	Rytmihäiriö Sydämen vajaatoiminta Sydämentykytykset
Verisuonisto		
	Hyvin yleinen	Hypotensio Verenvuoto
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
	Hyvin yleinen	Yskä
Ruoansulatuselimistö		
	Hyvin yleinen	Pahoinvointi Ripuli Oksentelu

Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutukset
		Vatsakipu Ummetus
	Yleinen	Suutulehdus
Iho ja ihonalainen kudος		
	Hyvin yleinen	Ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		
	Hyvin yleinen	Tuki- ja liikuntaelimestön kipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
	Hyvin yleinen	Kuume Kipu Väsymys Edeema
	Yleinen	Vilunväristykset
Tutkimukset		
	Hyvin yleinen	Suurentunut alaniiniaminotransferaasiarvo ^a Alentunut paino Hyperferritinemia Suurentunut aspartaattiaminotransferaasiarvo ^a
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot		
	Yleinen	Infuusioon liittyvä reaktio

^a Yleisyys perustuen vähintään vaikeusasteen 3 tasoiseen laboratorioparametriin.

^b Delirium sisältää seuraavat: kiihtyneisyys, delirium, sekavuus, hallusinaatio, ärtyneisyys.

^c Enkefalopatia sisältää seuraavat: afasia, kognitiivinen häiriö, sekavuustila, alentunut tajunnan taso, häiriöt tarkkaavuudessa, dysartria, dysgrafia, enkefalopatia, letargia, muistin heikkeneminen, mielentilan muutokset, posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä, uneliaisuus.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Sytokiinioireyhtymä

Sytokiinioireyhtymää raportoitiin 68,5 %:lla potilaista, mukaan lukien vaikeusasteen 3 sytokiinioireyhtymä 2,4 %:lla potilaista. Minkä tahansa vaikeusasteen sytokiinioireyhtymän puhkeamisen mediaaniaika oli 8 päivää ensimmäisen infuusion jälkeen (vaihteluväli: 1–23 päivää), ja mediaanikesto oli 5 päivää (vaihteluväli: 1–21 päivää).

FELIX-tutkimuksessa 80 %:lla potilaista, joilla esiintyi sytokiinioireyhtymää, oli ≥ 5 % blasteja luuytimessä lymfositien vähentämisen ajankohtana ja 39 %:lla potilaista oli > 75 % blasteja luuytimessä. Sytokiinioireyhtymän yleisimmät ilmentymät potilailla, joilla sitä esiintyi, olivat kuume (68,5 %), hypotensio (25,2 %) ja hypoksia (11,8 %).

Suurimmalla osalla potilaista esiintyi sytokiinioireyhtymää ensimmäisen Aucatzyl-infuusion jälkeen, mutta ennen toista infuusiota. Niistä 87 potilaasta, joilla esiintyi sytokiinioireyhtymää, 64,3 %:lla sytokiinioireyhtymä puhkesi ensimmäisen Aucatzyl-infuusion jälkeen, mutta ennen toista infuusiota. Mediaaniaika sytokiinioireyhtymän puhkeamiseen oli 6 päivää (vaihteluväli: 3–9 päivää). Mediaaniaika taudin puhkeamiseen toisen infuusion jälkeen oli 2 päivää (vaihteluväli: 1–2 päivää). Sytokiinioireyhtymän ensisijainen hoitomuoto oli tosilitsumabi (75,9 %), ja potilaat saivat myös kortikosteroideja (22,9 %) ja muita antisytokiinihoitoja (13,8 %), ks. kohta 4.4.

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH) / makrofagiaktivaatio-oireyhtymä (MAS)

HLH/MAS-oireyhtymä, mukaan lukien vakavat ja hengenvaaralliset reaktiot, voi esiintyä Aucatzyl-hoidon jälkeen. HLH/MAS-oireyhtymää raportoitiin 1,6 %:lla potilaista, ja niihin sisältyi vaikeusasteen 3 ja asteen 4 tapahtumia, jotka alkoivat päivänä 22 ja päivänä 41. Yhdellä potilaalla ilmeni samanaikainen ICANS-tapahtuma Aucatzyl-infuusion jälkeen (ks. kohta 4.4).

Immuuniefektorisoluihin liittyvä neurotoksinen oireyhtymä

ICANS-oireyhtymää raportoitiin 29 potilaalla (22,8 %). Vaikeusasteen ≥ 3 tasoista ICANS-oireyhtymää esiintyi 9 potilaalla (7,1 %) AUCATZYL-hoidon jälkeen. Yhdellä potilaalla (1,1 %) oli vaikeusasteen 4 ICANS-oireyhtymä. Yleisimpiä oireita olivat sekavuustila (9,4 %) ja vapina (4,7 %).

FELIX-tutkimuksessa useimmilla potilailla, joilla esiintyi ICANS-oireyhtymää (89,7 %), ja kaikilla potilailla, joilla oli asteen ≥ 3 ICANS-oireyhtymä, oli luuytimessä > 5 % blasteja lymfosyyttejä vähentävän hoidon ajankohtana. Niistä potilaista, joilla oli vaikeusasteen ≥ 3 ICANS-oireyhtymä, viidellä potilaalla oli luuytimessä > 75 % blasteja.

Mediaaniaika ICANS-tapahtumien ilmaantumiseen oli 12 päivää (vaihteluväli: 1–31 päivää), ja mediaanikesto oli 8 päivää (vaihteluväli: 1–53 päivää). Mediaaniaika ICANS-tapahtumien ilmaantumiseen ensimmäisen infuusion jälkeen ja ennen toista infuusiota oli 8 päivää (vaihteluväli: 1–10 päivää) ja toisen infuusion jälkeen 6,5 päivää (vaihteluväli: 2–22 päivää). ICANS-oireyhtymä ilmaantui toisen infuusion jälkeen suurimmalla osalla potilaista (62,1 %).

24 potilasta sai hoitoa ICANS-oireyhtymään. Kaikki hoidetut potilaat saivat suuria kortikosteroidiannoksia ja 12 potilasta sai ennaltaehkäisevää epilepsialääkitystä (ks. kohta 4.4).

Pitkittynyt sytopenia

Turvallisuusaineistossa (N = 127) mediaaniaika AUCATZYL-infuusion päivästä neutrofiilien palautumiseen tasolle $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ja $\geq 1 \times 10^9/l$ (lähtötilanteen arvojen perusteella) oli 0,8 kuukautta ja vastaavasti 1,9 kuukautta.

Vaikeusasteen ≥ 3 sytopenioita havaittiin kuukauden 1 kohdalla infuusion jälkeen 68,5 %:lla potilaista, ja niitä olivat neutropenia (57,5 %) ja trombositopenia (52,0 %). Vähintään vaikeusasteen 3 tasoisia sytopenioita havaittiin kuukauden 3 kohdalla AUCATZYL-infuusion jälkeen 21,3 %:lla potilaista, ja niitä olivat neutropenia (13,4 %) ja trombositopenia (13,4 %) (ks. kohta 4.4).

Infektiot

AUCATZYL-infuusion jälkeen infektioita (kaikki vaikeusasteet) ilmeni 70,9 %:lla potilaista. Vaikeusasteen 3 tai 4 muita kuin COVID-19-infektioita esiintyi 44,9 %:lla potilaista, mukaan lukien määrittelemättömän patogeenin aiheuttamat infektiot (24,4 %), bakteeri-infektiot (11,0 %), sepsis (10,2 %), virusinfektiot (5,5 %) ja sieni-infektiot (4,7 %).

Kuolemaan johtaneita, määrittelemättömän patogeenin aiheuttamia infektioita raportoitiin 0,8 %:lla potilaista. Kuolemaan johtanutta sepsistä esiintyi 3,9 %:lla potilaista.

Vähintään vaikeusasteen 3 tasoinen kuumeinen neutropenia havaittiin 23,6 %:lla potilaista AUCATZYL-infuusion jälkeen, ja sitä voi esiintyä samanaikaisesti sytokiinioireyhtymän kanssa (ks. kohta 4.4).

Hypogammaglobulinemia

Hypogammaglobulinemiaa raportoitiin 9,4 %:lla AUCATZYL-hoitoa saaneista potilaista, mukaan lukien kahdessa tapauksessa (1,6 %) vaikeusasteen 3 hypogammaglobulinemiaa (ks. kohta 4.4).

Immunogeenisuus

AUCATZYL-valmisteen humoraalinen immunogeenisuus mitattiin määrityksellä, jolla tunnistettiin lääkevasta-aineet AUCATZYL-valmistetta vastaan. FELIX-tutkimuksessa 8,7 %:lla potilaista oli positiivinen anti-CD19 CAR -vasta-ainetestin tulos ennen infuusiota. Hoidon indusoimia anti-CD19 CAR -vasta-aineita havaittiin 1,6 %:lla potilaista. Ei ole olemassa näyttöä siitä, että olemassa olevat tai

infuusion jälkeiset anti-CD19 CAR -vasta-aineet vaikuttaisivat Aucatzyl-valmisteen tehoon, turvallisuuteen, alkuvaiheen monistumiseen tai säilyvyyteen.

Aucatzyl-valmisteen solutason immunogeenisuutta mitattiin entsyymivälitteisellä immunosorbentti-spot-määrityksellä T-soluvasteiden havaitsemiseksi, interferoni gamman (IFN- γ) tuotannolla mitattuna, täysimittaista anti-CD19 CAR:ää kohtaan. Vain 3,1 %:lla (3/96) potilaista todettiin positiivinen soluimmunogeenisuismäärityksen tulos (IFN- γ) infuusion jälkeen. Ei ole olemassa näyttöä siitä, että solutason immunogeenisuus vaikuttaisi Aucatzyl-valmisteen alkuvaiheen monistumiseen ja säilymiseen tai Aucatzyl-valmisteen turvallisuuteen tai tehoon.

Sekundaariset syövät

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu muiden CAR T-soluvalmisteiden käytön jälkeen, ja niitä saattaa esiintyä myös Aucatzyl-hoidon jälkeen: sekundaarinen T-soluperäinen syöpä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisten tutkimusten aikana havaittiin yliannostuksen esiintymistä ensimmäisen annoksen antamisen yhteydessä 3,9 %:lla potilaista. Kaikilla viidellä potilaalla oli suuri kasvainkuorma, ja heidän piti saada ensimmäisenä annoksena 10×10^6 , mutta he saivat korkeamman annoksen $68\text{--}103 \times 10^6$ CAR T-solua. Yliannoksen saaneilla potilailla havaittiin sytokiinioireyhtymää, ICANS-oireyhtymää ja HLH:ta, mukaan lukien vaikea-asteiset tapahtumat. Jos yliannostusta epäillään, kaikkia haittavaikutuksia on hoidettava annettujen ohjeiden mukaisesti (ks. kohta 4.4).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, antineoplastinen solu- ja geeniterapia, ATC-koodi: L01XL12.

Vaikutusmekanismi

Obekabtageneiautoleuseeli on autologinen immunoterapia, joka koostuu potilaan omista T-soluista, jotka on muokattu ilmentämään CAR:ta, joka tunnistaa CD19-kohdesolut hiiriperäisellä, CAT13.1E10 hybridoomasta (CAT) saadulla sitovalla osa-alueella. Anti-CD19 (CAT) CAR -positiivisten T-solujen sitoutuminen CD19:ää ilmentäviin kohdesoluihin, kuten syöpäsoluihin ja normaaleihin B-soluihin, johtaa anti-CD19 (CAT) CAR -positiivisten T-solujen aktivaatioon ja alavirran signaalien välittämiseen CD3-zeta-domeenin kautta. Anti-CD19 (CAT) CAR -positiivisten T-solujen proliferaatiota ja säilymistä aktivoitumisen jälkeen tehostaa 4-1BB kostimulatorinen domeeni. Sitoutuminen CD19:ään johtaa kasvaimia tuhoavaan aktiivisuuteen ja CD19:tä ilmentävien kohdesolujen tappamiseen.

Tutkimukset osoittavat, että obekabtageneiautoleuseelillä on CD19:ää sitovassa domeenissa nopea off rate -arvo $3,1 \times 10^{-3}\text{s}^{-1}$.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sytokiinien, kuten IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ ja granulosyytti-makrofagikasvutekijät, seerumipitoisuudet arvioitiin ennen obekabtageeniautoleuseeli-infuusiota ja enintään 3 kuukautta sen jälkeen. Plasman sytokiinien huippuarvot havaittiin obekabtageeniautoleuseeli-infusion jälkeisenä päivänä 28, ja pitoisuudet palautuivat lähtötasolle kuukauteen 3 mennessä.

Obekabtageeniautoleuseelin kohdevaikutuksen vuoksi B-soluaplasian jakso on odotettavissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Obekabtageeniautoleuseelin teho ja turvallisuus perustuu FELIX-tutkimuksen (EU CT-numero 2024-512903-38-00) tuloksiin. Kyseessä on avoin, yksihaarainen vaiheen Ib/II monikeskustutkimus, jossa tutkittiin obekabtageeniautoleuseelia aikuisilla potilailla, joilla on uusiutunut/refraktaarinen B-solujen akuutti lymfoblastinen leukemia.

Ryhmän IIA ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaisvaste (ORR), joka määriteltiin niiden potilaiden osuutena, jotka saavuttivat täydellisen hoitovasteen (CR) tai täydellisen vasteen, jossa on epätäydellinen hematologinen toipuminen (CRi), riippumattoman vastearviointikomitean (IRRC) arvioimana. Toissijaisiin päätetapahtumiin kuuluivat vasteen kesto (DOR), täydellisen vasteen osuus (CRR) ja niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat jäännöstauditettoman (MRD-negatiivisen) vasteen.

Keskeisen tutkimuksen potilaat olivat aikuisia (≥ 18 -vuotiaita), joilla oli uusiutunut/refraktaarinen CD19+ B-ALL, seulonnassa blastien määrä luuytimessä $\geq 5\%$ ja vahvistettu CD19:n ilmentyminen blinatumomabihoidon jälkeen. Uusiutuneisuuden tai refraktaarisuuden status määritettiin seuraavasti: ensisijainen uusiutunut tauti, ensimmäinen relapsi ≤ 12 kuukautta kestäneen remission jälkeen, uusiutunut/refraktaarinen akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL) kahden tai useamman aiemman systeemisen hoidon jälkeen, tai uusiutunut/refraktaarinen ALL vähintään 3 kuukautta allogeenisen hematopoieettisen kantasolusiirron jälkeen. Potilaat, joilla oli Philadelphia-kromosomiposiivinen ALL, soveltuivat tutkimukseen, jos he eivät sietäneet kahta mitä tahansa tyrosiinkininaasin estäjää (TKI) käyttävää hoitolinjaa tai ne olivat tehottomia, tai yhtä toisen sukupolven TKI-hoitolinjaa tai se oli tehoton, tai jos TKI-hoito oli vasta-aiheinen. Potilaat, joille oli aiemmin annettu CD19-kohdennettua hoitoa (muuta kuin blinatumomabia), suljettiin pois tutkimuksesta. Hoito koostui lymfosyyttejä vähentävästä kemoterapiasta, jota seurasi obekabtageeniautoleuseelihoito jaettuna annoksena infuusiona, jonka kokonaistavoiteannos oli 410×10^6 CD19 CAR-positiivista, elinkykyistä T-solua (ks. kohta 4.2).

Keskeisessä ryhmässä IIA 113 potilasta sai leukafereesin (leukafereesiryhmä) ja 94 (83,2 %) potilasta hoidettiin vähintään yhdellä obekabtageeniautoleuseeli-infusiolla (infusoitu ryhmä): 19 potilasta keskeytti ennen infusion saamista syinä kuolema (12 potilasta), haittavaikutus (neutropeeninen sepsis, joka liittyi taustalla olevaan sairauteen [yksi potilas]) ja lääkärin päätös (1 potilas). Viisi 113:sta leukafereesipotilaasta (4,4 %) ei saanut obekabtageeniautoleuseeli-infuusiota valmistukseen liittyvien ongelmien vuoksi.

94 infuusiopotilaan mediaani-ikä oli 50 vuotta. Heistä 83 potilasta oli vähintään 26-vuotiaita. Obekabtageeniautoleuseeli-infusion saaneiden potilaiden sukupuolijakauma oli tasainen: 47 miestä ja 47 naista. 70 potilasta oli valkoisia (74,5 %); 29 potilasta (30,9 %) oli hispanista tai latinalaisamerikkalaista etnistä alkuperää (taulukko 5).

88 potilasta (93,6 %) sai siltahoitoa (esim. solunsalpaajahoidon, inotutsumabi-otsogamisiinia, TKI:tä) leukafereesin ja lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian välillä kasvainkuorman hallintaan. Kaikki potilaat saivat obekabtageeniautoleuseeli-infusion päivänä 1, ja he olivat sairaalahoidossa ainakin päivään 10.

Taulukko 5: Lähtötilanteen demografiset ja sairauteen liittyvät ominaisuudet FELIX-tutkimuksessa (ryhmä IIA)

	Infuusion saanut ryhmä (N = 94)	Leukaferesi-ryhmä (N = 113)
Mediaani-ikä, vaihteluväli (vuotta)	50 (20–81)	49 (20–81)
Ikäkatgoria (vuotta) n (%)		
≥ 18 vuotta ja ≤ 25 vuotta	11 (11,7)	13 (11,5)
> 25 vuotta	83 (88,3)	100 (88,5)
Sukupuoli, n (M/N)	47 M / 47 N	61 M / 52 N
Rotu, n (%)		
Valkoihoinen	70 (74,5)	87 (77,0)
Philadelphia-kromosomiposiitivinen status (BCR-ABL-positiivinen), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Aiempien hoitolinjojen mediaani, n (vaihteluväli)	2 (1–6)	2 (1–6)
≥ 3 aikaisempaa hoitolinjaa, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Ei reagoinut aikaisempaan hoitolinjaan, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
Aiempi hematopoieettinen kantasolusiirto, n (%)	36 (38,3)	43 (38,1)
Aiempi blinatumomabi, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)
Aiempi inotutsumabi, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
Luuytimen blastien %-osuus lymfosyyttien vähentämisen ajankohtana, mediaani (vaihteluväli)	43,5 (0–100)	43,5 (0–100)
Luuytimen blastien %-osuus lymfosyyttien vähentämisen ajankohtana, n (%)		
> 75 %	30 (31,9)	30 (26,5)
> 20–75 %	27 (28,7)	27 (23,9)
5–20 %	14 (14,9)	14 (12,4)
< 5 %	23 (24,5)	23 (20,4)
Puuttuu	0	19 (16,8)
Ekstramedullaarinen sairaus lymfosyyttien vähentämisen ajankohtana, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL = Abelsonin hiiren leukemia; BCR = katkoskohdan klusterin alue; M = mies; N = nainen.

Ensisijainen tehoanalyysi tehtiin potilailla, jotka saivat vähintään yhden obekabtageneiautoleuseeli-infuusion (infuusion saanut ryhmä) FELIX-tutkimuksen keskeisessä ryhmässä IIA (taulukko 6). Infuusion saaneessa ryhmässä 94 potilaan saama mediaaniannos oli 410×10^6 CD19 CAR -positiivista, elinkykyistä T-solua (vaihteluväli: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR -positiivista, elinkykyistä T-solua). 85 potilasta (90,4 %) sai kokonaistavoiteannoksen 410×10^6 CD19 CAR -positiivista, elinkykyistä T-solua. Kuusi potilasta (6,4 %) sai vain ensimmäisen annoksen pääasiassa haittavaikutusten (3,2 %), etenevän taudin (1,1 %), valmistusongelmien (1,1 %) ja kuoleman (1,1 %) vuoksi. Valmistusajan mediaani leukaferesin vastaanottamisesta valmisteen sertifiointiin oli 20 vuorokautta (vaihteluväli: 17–43 päivää) ja mediaaniaika leukaferesista obekabtageneiautoleuseeli-infuusioon oli 35,5 päivää (vaihteluväli: 25–92 vuorokautta). Seurannan mediaani (kesto ensimmäisestä infuusiosta tietojen katkaisupäivämäärään 7.2.2024) oli 20,25 kuukautta (vaihteluväli: 13–30 kuukautta).

Toissijainen päätetapahtuma eli MRD-negatiivisten vasteiden osuus kokonaisvasteeseen yltäneiden potilaiden (ORR = CR tai CRi) määrästä, arvioitiin seuraavan sukupolven sekvensoinnilla, polymeerasiketjureaktiolla ja virtausmittauksella.

Taulukko 6: Tehoanalyysi (ryhmä IIA)

	Infuusion saanut ryhmä (N = 94)	Leukafereesiryhmä (N = 113)
Kokonaisvaste (ORR: CR + CRi)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)
95 %:n luottamusväli (%)	(66,7; 84,7)	(54,1; 72,6)
Täydellinen vaste (CR) milloin tahansa		
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
95 %:n luottamusväli (%)	(44,7; 65,6)	(39,2; 58,3)
MRD-negatiivisten osuus CR- tai CRi-vastejoukossa (NGS/PCR/virtausytometria)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
95 %:n luottamusväli (%)	(79,3; 95,1)	(79,3; 95,1)
Vasteen kesto (DOR)		
N ^b	72	72
Mediaani kuukausina ^c	14,06	14,06
95 %:n luottamusväli (vaihteluväli kuukausina)	(8,18; EA)	(8,18; EA)

BOR = paras kokonaisvaste AUCATZYL-infuusion jälkeen; CR = täydellinen vaste; CRi = täydellinen vaste, jossa määrät eivät ole täysin palautuneet; DOR = vasteen kesto; FACS = fluoresenssiaktivoitu solulajittelu; MRD = minimaalinen jäännöstauti; IRRC = riippumaton vastearviointikomitea (Independent Response Review Committee); EA = ei arvioitavissa; NGS = seuraavan sukupolven sekvensointi; ORR = kokonaisvasteen määrä; PCR = polymeraasiketjureaktio; SCT = kantasolusiirto.

^a Potilaat, jotka ovat saaneet IRRC:n määrittämän vasteen ja MRD-negatiivisen luuytimen keskitetyn ClonoSEQ NGS/PCR/FACS-määrityksen perusteella.

^b Potilaat, jotka saavuttivat parhaana kokonaisvasteena CR- tai CRi-vasteen.

^c Sensurointi kantasolusiirron ja muiden uusien syöpähoitojen osalta.

Vähintään 26-vuotiailla infuusion saaneiden ryhmässä olleilla (N=83) kokonaisvasteen (ORR) määrä oli 78,3 % (95 %:n luottamusväli: 67,9; 86,6). Täydellisen vasteen (CR) osuus oli 57,8 % (95 %:n luottamusväli: 46,5; 68,6). Vasteen mediaanikesto oli 14,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 8,1; EA [ei arvioitavissa]) vasteen saaneilla potilailla.

Niillä potilailla, jotka saivat suositellun kokonaisannoksen 410×10^6 CAR-positiivista, elinkykyistä T-solua, ORR oli 81,2 % ja CR 61,2 %. Vasteen keston mediaani oli 14,1 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 8,2; EA) vasteen saaneilla potilailla. Niillä 9 potilaalla (9,6 %), jotka eivät saaneet tavoiteannosta, mukaan lukien kuusi potilasta, jotka saivat vain ensimmäisen annoksen, ORR oli 33,3 % ja CR 0 %. Vasteen keston mediaani oli 5,2 kuukautta (95 %:n luottamusväli: EA, EA) vasteen saaneilla potilailla (CRi).

Niistä potilaista, jotka saivat molemmat annokset (N = 88; 93,6 %), potilailla, jotka saivat pienemmän ensimmäisen annoksen 10×10^6 solua (> 20 % blasteja luuytimessä, suuri tautikuorma, N = 56), oli numeerisesti pienempi ORR (75,0 %; 95 %:n luottamusväli: 61,6; 85,6) kuin potilailla, jotka saivat suuremman ensimmäisen annoksen 100×10^6 solua ($\leq$ 20 % blasteja luuytimessä, pieni tautikuorma, N = 32) (87,5 %; 95 %:n luottamusväli: 71,0; 96,5). Vasteen keston mediaani oli 12,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 7,1; EA) potilailla, jotka saivat pienemmän ensimmäisen annoksen 10×10^6 solua ja 14,2 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 10,7; EA) potilailla, jotka saivat suuremman ensimmäisen annoksen 100×10^6 solua.

Potilaista, joilla oli relapsi ennen uuden syöpähoiton aloittamista, 46,4 %:lla oli CD19-negatiivinen relapsi, 10,7 %:lla oli CD19:n suhteen sekamuotoinen relapsi ja 42,9 %:lla oli CD19-positiivinen relapsi.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Aucatzyl-valmisteen käytöstä B-solujen akuutin lymfoblastisen leukemian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Solukinetiikka

Obekabtageeniautoleuseelin farmakokinetiikkaa arvioitiin 94 potilaalla, joilla oli uusiutunut/refraktaarinen CD19+ B-solujen akuutti lymfoblastinen leukemia, ja jotka saivat mediaaniannoksen 410×10^6 CD19 CAR -positiivista, elinkykyistä T-solua (vaihteluväli: $10-480 \times 10^6$ CD19 CAR -positiivista, elinkykyistä T-solua).

Nopea monistuminen tapahtui ensimmäisen annoksen infuusion jälkeen suurimmalla osalla potilaista, ja se jatkui toisen annoksen jälkeen aina huippupitoisuuden mediaaniaikaan (T_{max}) saakka, joka oli päivänä 14 (vaihteluväli: 2–55 päivää).

CAR T -pitoisuuksien väheneminen alkoi pian päivän 28 jälkeen ja vakaa pitoisuus saavutettiin kuukaudesta 6 lähtien; suurin säilyvyys havaittiin 27,7 kuukauden kohdalla.

Korkeaa monistumistasoa havaittiin yleensä vastestatuksista riippumatta (CR/CRi vs. ei-CR/ei-CRi). Kaikkiaan 84,6 %:lla (22/26) potilaista, joilla oli meneillään oleva remissio, oli jatkuva CAR T -säilyvyys viimeisessä laboratorioarvioinnissa.

Taulukko 7: Farmakokineettisten parametrien yhteenveto perifeerisessä veressä parhaan kokonaisvasteen perusteella (ryhmä IIA, infuusion saanut joukko)

Mittausparametri	Paras kokonaisvaste		Yhteensä (N = 94)
	CR/CRi (N = 72)	Ei CR/CRi (N = 22)	
C_{max} (kopiota/mikrog DNA)			
N	72	22	94
Geometrinen keskiarvo (Geo-CV %)	117 381 (206,0)	107 465 (832,7)	114 982 (287,6)
Vaihteluväli (minimi–maksimi)	2 120 – 478 000	129 – 600 000	129 – 600 000
T_{max} (päivää)			
N	72	22	94
Mediaani	14	17	14
Vaihteluväli (minimi–maksimi)	2–55	6–28	2–55
AUC _(0–28 vrk) (kopiota/mikrog DNA*päivää)			
N	68	14	82
Geometrinen keskiarvo (Geo-CV %)	1 089 908 (236,0)	1 404 899 (186,4)	1 138 188 (225,6)
Vaihteluväli (minimi–maksimi)	17 900 – 6 730 000	176 000 – 7 230 000	17 900 – 7 230 000

AUC_(0–28d) = aika-pitoisuuskäyrän alla oleva pinta-ala päivästä 0 päivään 28; BOR = paras kokonaisvaste; C_{max} = maksimipitoisuus; CR = täydellinen vaste; CRi = täydellinen vaste, jossa määrät eivät ole täysin palautuneet; DNA = deoksiribonukleiinihappo; Geo-CV % = geometrinen variaatiokerroin; T_{max} = aika maksimipitoisuuteen.

Potilailla, jotka saivat ensimmäisenä jaettuna annoksena 10×10^6 solua ($> 20 \%$ blasteja), havaittiin enemmän CAR T-solujen monistumista ($C_{\max}$ ja AUC_{0-28d}) verrattuna potilaisiin, jotka saivat ensimmäisenä jaettuna annoksena 100×10^6 solua ($\leq 20 \%$ blasteja). Potilailla, joilla monistuminen oli suurta, esiintyi puolestaan taipumusta suurempaan sytokiinioireyhtymän ja ICANS-oireyhtymän ilmaantuvuuteen. Tämän vuoksi suuri kasvainkuorma on tärkein sytokiinioireyhtymän ja ICANS-oireyhtymän puhkeamisen riskitekijä.

FELIX-tutkimuksessa painon mediaani oli 75,75 kg (vaihteluväli: 42,6–230,6 kg). Farmakokineettinen profiili oli samanlainen potilailla, joiden paino oli pienempi ($< 75,75$ kg) ja suurempi ($\geq 75,75$ kg).

Erityisryhmät

Sukupuolella tai iällä (alle 65-vuotiaat, 65–74-vuotiaat ja 75–84-vuotiaat) ei ollut merkittävää vaikutusta Aucatzyl-valmisteen farmakokinetiikkaan ($C_{\max}$, $AUC_{0-28 \text{ vrk}}$) eikä säilyvyyteen.

Ei-valkoihoisen populaation tiedot (taulukko 5) ovat liian rajallisia, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä rodun vaikutuksesta farmakokineettisiin parametreihin.

Maksan ja munuaisten vajaatoimintaa koskevia tutkimuksia ei ole tehty Aucatzyl-valmisteella.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Aucatzyl sisältää muunneltuja ihmisen T-soluja. Sen vuoksi ei ole olemassa edustavia *in vitro* -määrittämiä, *ex vivo* -malleja tai *in vivo* -malleja, jotka voisivat täsmällisesti kuvata tämän ihmisperäisen valmisteen toksikologisia piirteitä. Näin ollen perinteisiä toksikologiatutkimuksia, joita käytetään lääkevalmisteen kehityksessä, ei ole tehty.

Aucatzyl-valmisteella ei ole tehty karsinogeenisuus- tai genotoksisuustutkimuksia. Aucatzyl-valmisteen vaikutuksia hedelmällisyyteen, lisääntymiseen ja kehitykseen ei ole tutkittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriummedetaatti

Fosfaattipuskuroitu suolaliuos (PBS): kaliumdivetyfosfaatti, natriumkloridi, dinatriumfosfaatti, kaliumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi

Ihmisen albumiiniiliuos

Dimetyylisulfoksidi (DMSO)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

6 kuukautta lämpötilassa ≤ -150 °C.

Sulatuksen jälkeen: 1 tunti huoneenlämpötilassa.

6.4 Säilytys

Aucatzyl-valmistetta on säilytettävä nestetyypen höyryfaasissa (≤ -150 °C), ja valmisteen on pysyttävä jäätyneenä, kunnes potilas on valmis hoitoon. Näin varmistetaan, että potilaalle on käytettävissä

elinkykyisiä soluja. Sulatettua lääkevalmistetta ei saa pakastaa uudelleen. Valmistetta ei saa säteilyttää ennen käyttöä tai käytön aikana, sillä se voi johtaa valmisteen inaktivoitumiseen.

Sulatetun lääkevalmisteen säilytys ja kesto aika, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot) sekä erityiset välineet lääkkeen käyttöä, antoa tai paikalleen asettamista varten

Etyleenivinyylisetaatti-infuusiopussi(t), joissa on suljettu täyttöputki ja kaksi saatavilla olevaa liitinporttia ja jotka sisältävät joko 10–20 ml (50 ml:n infuusiopussit) tai 30–70 ml (250 ml:n infuusiopussit) soludispersiota. Yksittäinen hoito-ohjelma sisältää vähintään kolme infuusiopussia, joiden kokonaisannos on 410×10^6 CD19 CAR-positiivista, elinkykyistä T-solua. Jokainen infuusiopussi on pakattu metallikasettiin päällyskääreen sisään. Metallikasetit on pakattu modulaariseen ModPak-kryogeeniseen pakkaukseen. Yhteen ModPak-pakkaukseen mahtuu enintään 4 kasettia. 7 kasetin enimmäismäärän kuljettamiseen saatetaan tarvita kaksi ModPak-pakkausta.

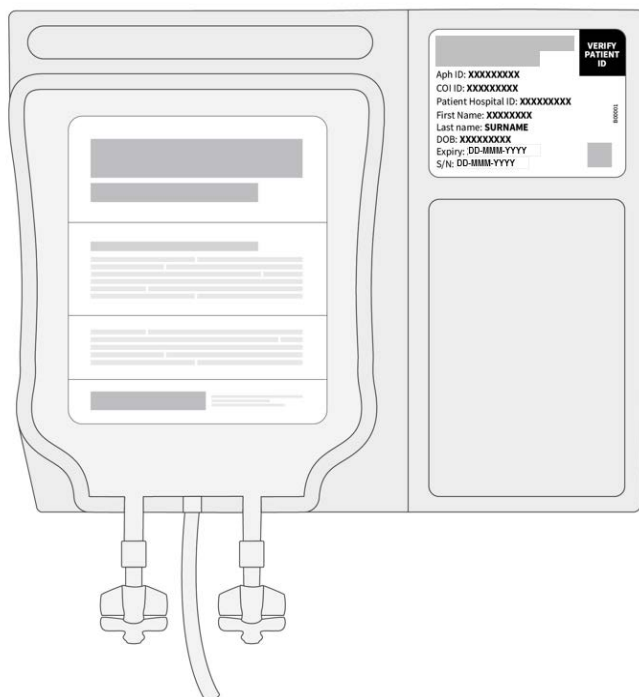
6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Valmistetta ei saa säteilyttää ennen käyttöä tai käytön aikana, sillä se voi johtaa valmisteen inaktivoitumiseen.

Aucatzyl-valmisteen vastaanotto ja varastointi

- Aucatzyl toimitetaan nestemäisen tyyppien höyryfaasissa olevassa kylmäkuljetuspakkauksessa ($\leq -150^\circ\text{C}$).
- Vahvista potilaan henkilöllisyys. Avaa kylmäkuljetuspakkaus, ota infuusion luovutussertifikaatti ja metallikasetti (-kasetit) pois pakkauksesta. Avaa metallikasetti (-kasetit) ja poista infuusiopussit niiden läpinäkyvissä päällyskääreissä. Potilaan henkilöllisyyden on vastattava Aucatzyl-valmisteen infuusion luovutussertifikaatin potilastunnisteita, jotka sijaitsevat kylmäkuljetuspakkauksessa ja infuusiopussien etiketeissä (katso kuva 2).
- Valmisteen aika poissa nestemäisen tyyppien höyryfaasista on pidettävä mahdollisimman lyhyenä, jotta vältetään valmisteen ennen aikainen sulaminen (suosituksena enintään 90 sekuntia).
- Jos potilaan henkilöllisyys ei vastaa infuusion luovutussertifikaattia tai pakkausmerkintöjä: Älä infusoi valmistetta. Ota yhteyttä Autolusiin numeroon 00800 0825 0829, jos etikettien ja potilastunnisteiden välillä on eroja.
- Säilytä infuusiopussi(t) metallikasetissa (-kaseteissa) ja siirrä Aucatzyl-valmiste paikan päällä olevaan, pääsvalvottuun nestemäisen tyyppien höyryfaasiin säilytystä varten $\leq -150^\circ\text{C}$:ssa (kunnes ollaan valmiita suorittamaan siirto, sulatus ja infuusio).

Kuva 2: Potilaskohtaiset tunnisteet



Potilaskohtaiset tunnisteet:

Afereesin tunnus
Henkilötunnusteen ketju
Sairaalan tunnus
Potilaan nimi
Potilaan syntymäaika

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Aucatzyli on kuljetettava hoitopaikan sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa pakkauksissa.

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Aucatzyl-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä käsineitä, suojavaatetusta ja silmiensuojaimia), jotta vältetään infektioautien mahdollinen tarttuminen.

Suunnittelu ennen Aucatzyl-valmisteen valmistelua

Potilaan eräkohtainen infuusion luovutussertifikaatti (RfIC) ja annosaikataulun suunnitelma toimitetaan kylmäkuljetuspakkauksessa.

Varmista, että infuusion luovutussertifikaatin ja infuusiopussien potilastunnisteet vastaavat toisiaan (katso kuva 2).

1. Varmista, että potilaan luuydinarviointitulokset ovat saatavilla (ks. kohta 4.2, Luuydinarviointi).
2. Aucatzyl-annosaikataulun suunnitelma, joka toimitetaan infuusion luovutussertifikaatin mukana, auttaa määrittämään asianmukaisen annosohjelman, joka annetaan päivänä 1 (3 päivää ± 1 päivää) lymfosittejä vähentävän kemoterapian päättymisen jälkeen) ja päivänä 10 (± 2 päivää). Kirjaa seuraavat tiedot annosaikataulun suunnitelmaan:
 - a. Potilaan luuydinarvioinnin mukainen blastien määrä.
 - b. Aucatzyl-infuusiopussin sarjanumero(t), kunkin annoksen vaatima infuusiopussityyppi ja ruiskulla annettava tilavuus (10×10^6 solun annoksen saavuttamiseksi) infuusion luovutussertifikaatista kopioituna.
3. Aucatzyl-annosaikataulun suunnitelma opastaa hoitavalle lääkärille infuusiopussien määrän ja tarvittavan annoksen sekä Aucatzyl-valmisteen valmistelun päivän 1 ja päivän 10 (± 2 päivää) annosta varten, katso kuva 1.

Siirto ja sulatus ennen infuusiota

- Käytä täytettyä annosaikataulun suunnitelmaa ja siirrä VAIN kasetti (kasetit) / infuusiopussi(t), jotka tarvitaan annostelupäivänä, paikan päällä olevasta nestemäisen tyyppin

höyryfaasista asianmukaiseen siirtoastiaan (eli nestemäisen typen höyryfaasia sisältävään kylmäkuljetuspakkaukseen, joka ylläpitää lämpötilaa $\leq -150\text{ °C}$) kuljetusta varten infuusiopussin sulatuspaikkaan.

- Siirrä tarvittavat kasetit yksitellen ja varmista, että oikeat Aucatzyl-infuusiopussin sarjanumerot ja potilastunnisteet on merkitty jokaiseen infuusiopussin etikettiin (katso kuva 2).
- Valmisteen aika poissa nestemäisen typen höyryfaasista on pidettävä mahdollisimman lyhyenä, jotta vältetään valmisteen ennenaikainen sulaminen (suosituksena on enintään 90 sekuntia).
- Jos tietyinä annostelupäivinä on tarvittu useampi kuin yksi infuusiopussi, sulata kukin infuusiopussi yksi kerrallaan. Älä poista seuraavia pusseja nestemäisen typen höyryfaasia sisältävästä säilytystilasta ($\leq -150\text{ °C}$) ennen kuin edellisen infuusiopussin infuusio on valmis.
- Jätä Aucatzyl-infuusiopussi päällyskääreeseensä, sulata 37 °C :n lämpötilassa vesihautteessa tai sulatuslaitteessa, kunnes infuusiopussissa ei ole näkyviä jäätyneitä paakkuja. Jokaista infuusiopussia on hierottava varovasti, kunnes solut ovat juuri sulaneet. Kunkin infuusiopussin sulaminen kestää 2–8 minuuttia. Poista vesihautteesta tai sulatuslaitteesta välittömästi sulatuksen jälkeen. Poista infuusiopussi varovasti päällyskääreestä varoen, että infuusiopussi ja portit eivät vaurioidu.
- Sekoita infuusiopussin sisältö varovasti solumateriaalin paakkujen hajottamiseksi, ja anna se välittömästi potilaalle.
- Älä pakasta uudelleen tai jäähdytä sulatettua valmistetta.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Aucatzyl-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa Aucatzyl-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte) on käsiteltävä, ja ne on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisenä jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Autolus GmbH
In Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1951/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Autolus Limited
(The Nucleus)
Marshgate
Stevenage SG1 1FR
Yhdistynyt kuningaskunta

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Keskeiset elementit:

Tosilitsumabin saatavuus ja hoitokeskuksen asianmukaisuus

Myyntiluvan haltija varmistaa, että Aucatzyl-hoitoa jakelevilla sairaaloilla ja niiden yhteydessä olevilla hoitokeskuksilla on sovitun valvotun jakeluohjelman mukainen pätevyys:

- varmistamalla, että ennen Aucatzyl-valmisteen infusointia paikan päällä on välittömästi saatavilla tosilitsumabia potilasta kohti. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla, hoitokeskuksella on oltava pääsy sopiviin vaihtoehtoisin toimenpiteisiin tosilitsumabin sijaan sytokiinioireyhtymän hoitamiseksi.
- varmistamalla, että potilaan hoitoon osallistuvat terveydenhuollon ammattilaiset ovat suorittaneet koulutusohjelman.

Koulutus-/turvallisuusneuvontatyökalut

Ennen Aucatzyl-valmisteen markkinoille tuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan täytyy hyväksyttää koulutusmateriaalien sisältö ja muoto kansallisella toimivaltaisella viranomaisella.

Terveydenhuollon ammattilaisen opas

Myyntiluvan haltija varmistaa, että jokaisessa jäsenvaltiossa, jossa Aucatzyl-valmistetta on markkinoilla, kaikille terveydenhuollon ammattilaisille, joiden odotetaan määräävän, jakelevan ja antavan Aucatzyl-valmistetta, toimitetaan ohjeasiakirja, jossa selitetään seuraavat:

- sytokiinioireyhtymän ja neurologisten merkkien ja oireiden seuranta ja hoito
- ICANS-oireyhtymän seuranta ja hoito
- sen varmistaminen, että sytokiinioireyhtymään tai ICANS-oireyhtymään viittaavista vakavista haittavaikutuksista raportoidaan riittävästi ja asianmukaisesti
- sen varmistaminen, että ennen Aucatzyl-valmisteen infusointia tosilitsumabia, IL-6-reseptorin estäjää, on välittömästi saatavilla 24 tuntia vuorokaudessa. Poikkeustapauksessa, jossa tosilitsumabia ei ole saatavilla, hoitokeskuksella on oltava sopiva vaihtoehto tosilitsumabin sijaan sytokiinioireyhtymän hoitamiseksi.
- tiedot yliannostuksen ja lääkevalmisteseen liittyvien virheiden riskistä
- tiedot sekundaaristen T-soluperäisten syöpien riskistä
- tiedot turvallisuudesta ja tehosta pitkäaikaisissa seurantatutkimuksissa sekä siitä, miten tärkeää on osallistua tällaisiin tutkimuksiin.

Potilaskortti

Potilaille kerrotaan ja selitetään:

- Aucatzyl-valmisteseen liittyvät sytokiinioireyhtymän ja ICANS-oireyhtymän riskit
- tarpeesta ilmoittaa välittömästi oireista potilasta hoitavalle lääkärille
- tarpeesta pysyä sen paikan läheisyydessä (kahden tunnin matkan päässä), jossa Aucatzyl-valmistetta annettiin, vähintään 4 viikon ajan Aucatzyl-infuusion jälkeen
- että potilas ei voi luovuttaa elimiä tai verta
- tarpeesta pitää potilaskortti aina mukana.

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
Aucatzyl-valmisteen pitkän aikavälin turvallisuuden ja tehon määrittämiseksi tarkemmin uusiutunutta tai refraktaarista prekursori-B-solujen akuuttia lymfoblastista leukemiaa sairastavilla aikuispotilailla, myyntiluvan haltijan on toteutettava pitkäaikainen seurantatutkimus potilailla, joita on aiemmin hoidettu obekabtageniautoleuseelilla, sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti, ja lähetettävä sen tulokset arvioitavaksi.	30. kesäkuuta 2039
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus: Aucatzyl-valmisteen pitkän aikavälin turvallisuuden ja tehon määrittämiseksi tarkemmin uusiutunutta tai refraktaarista prekursori-B-solujen akuuttia lymfoblastista leukemiaa sairastavilla aikuispotilailla, myyntiluvan haltijan on toteutettava prospektiivinen, rekisteritietoihin perustuva tutkimus ja lähetettävä sen tulokset arvioitavaksi.	30. kesäkuuta 2045

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Aucatzyl-valmisteen pitkän aikavälin tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi aikuisilla potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktaarinen prekursori-B-solujen akuutti lymfoblastinen leukemia, myyntiluvan haltijan on lähetettävä kliinisen FELIX-tutkimuksen lopulliset tulokset. Kyseessä on avoin, yhdessä hoitoryhmässä toteutettava vaiheen Ib/II tutkimus obekabtageniautoleuseelistä aikuispotilailla, joilla on uusiutunut tai refraktaarinen prekursori-B-solujen akuutti lymfoblastinen leukemia.	30. kesäkuuta 2029
Aucatzyl-valmisteen tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi aikuisilla potilailla, joilla on uusiutunut tai refraktaarinen prekursori-B-solujen akuutti lymfoblastinen leukemia, myyntiluvan haltijan on toteutettava prospektiivinen, ei-interventionaalinen tutkimus, jossa selvitetään tehoa ja turvallisuutta saman rekisterin tietojen perusteella, jota käytetään Aucatzyl-valmisteen pitkän aikavälin turvallisuuden ja tehon määrittämiseen, hyväksytyn tutkimussuunnitelman mukaisesti, ja lähetettävä sen tulokset arvioitavaksi.	31. heinäkuuta 2030

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

MODPAK-MERKINTÄ

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aucatzyl 410×10^6 solua infuusioneste, dispersio
obekabtageniautoleuseeli (CAR+ elinkykyiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologiset rikastetut ihmisen T-solut, jotka on transduoitu *ex vivo* lentivirusvektorilla ilmentämään anti-CD19 kimeeristä antigeenireseptoria (CAR).

Tämä lääke sisältää ihmisperäisiä soluja.

Sisältää: 410×10^6 CAR+ elinkykyistä T-solua erästä riippuvaisena pitoisuutena.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumedetaatti, kaliumdivetyfosfaatti, natriumkloridi, dinatriumfosfaatti, kaliumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, dimetyylisulfoksidi, ihmisen albumiiniliuos. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio.

Tavoiteannos voidaan antaa yhdessä tai kahdessa Modpak-pakkauksessa. Jokainen Modpak-pakkaus voi sisältää enintään 4 kasettia, joissa on eri infuusiopussikokoonpanot.

1/1 pakkaus.

1/2 pakkaus.

2/2 pakkaus.

Lue infuusion luovutussertifikaatti ennen käyttöä.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Lue infuusion luovutussertifikaatti ennen käyttöä.

Katso annosaikataulun suunnitelmasta ohjeet asianmukaisesta potilaskohtaisesta annosohjelmasta. Laskimoon.

SEIS Tarkista potilastunnus.

ÄLÄ käytä valkosoluja poistavaa suodatinta.

ÄLÄ säteilytä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Kuljeta ja säilytä nestemäisen typen höyryfaasissa, joka on ≤ -150 °C. Käytä 1 tunnin kuluessa sulatuksen jälkeen. Ei saa jäätyä uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen soluja. Käyttämätön lääke tai jättemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Autolus GmbH
In Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1951/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Aph ID:
COI ID:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

19. TOIMITUSKETJUN TIEDOT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULOMPI ASTIA (KASETTI)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aucatzyl 410×10^6 solua infuusioneste, dispersio
obekabtageniautoleuseeli (CAR+ elinkykyiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologiset rikastetut ihmisen T-solut, jotka on transduoitu *ex vivo* lentivirusvektorilla ilmentämään anti-CD19 kimeeristä antigeenireseptoria (CAR).

Tämä lääke sisältää ihmisperäisiä soluja.

Sisältää:

$\leq 100 \times 10^6$ CAR+ elinkykyistä T-solua erästä riippuvaisena pitoisuudena.

100×10^6 CAR+ elinkykyistä T-solua erästä riippuvaisena pitoisuudena.

$\leq 300 \times 10^6$ CAR+ elinkykyistä T-solua erästä riippuvaisena pitoisuudena.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumedetaatti, kaliumdivetyfosfaatti, natriumkloridi, dinatriumfosfaatti, kaliumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, dimetyylisulfoksidi, ihmisen albumiiniliuos. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, dispersio.

10×10^6 solun infuusiopussi.

10 ml infuusiopussia kohti.

100×10^6 solun infuusiopussikokoonpano.

10–20 ml infuusiopussia kohti.

Annos voidaan suspendoida yhteen tai useampaan infuusiopussiin.

100×10^6 solun infuusiopussikokoonpano.

30–70 ml infuusiopussia kohti.

300×10^6 solun infuusiopussikokoonpano.

30–70 ml infuusiopussia kohti.

Annos voidaan suspendoida yhteen tai useampaan infuusiopussiin.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Poista määritetty tilavuus ruiskulla (10×10^6 infuusiopussikokoonpano)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Lue infuusion luovutussertifikaatti ennen käyttöä.

Katso annosaikataulun suunnitelmasta ohjeet asianmukaisesta potilaskohtaisesta annosohjelmasta.

Laskimoon.
SEIS Tarkista potilastunnus.
ÄLÄ käytä valkosoluja poistavaa suodatinta.
ÄLÄ säteilytä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Vain autologiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Toimita ja säilytä nestemäisen typen höyryfaasissa, joka on $\leq -150\text{ °C}$. Käytä 1 tunnin kuluessa sulatuksen jälkeen. Ei saa jäätyä uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen soluja. Käyttämätön lääke tai jätemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Autolus GmbH
In Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Saksa

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1951/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Aph ID:
COI ID:
Sairaalan tunnus:
Etunimi:
Sukunimi:

Syntymäaika:
Sarjanumero:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INFUUSIOPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Aucatzyl 410×10^6 solua infuusioneste, dispersio
obekabtageeniautoleuseeli (CAR+ elinkykyiset T-solut)
Laskimoon

2. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Poista määritetty määrä ruiskulla (10×10^6 infuusiopussikokoonpano).

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Lue infuusion luovutussertifikaatti ennen käyttöä.
ÄLÄ käytä valkosoluja poistavaa suodatinta.
ÄLÄ säteilytä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Aph ID:
COI ID:
Sairaalan tunnus:
Etunimi:
Sukunimi:
Syntymäaika:
Sarjanumero:

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

10×10^6 solun infuusiopussikokoonpano.
10 ml infuusiopussia kohti.
Sisältää: $\leq 100 \times 10^6$ CAR+ elinkykyistä T-solua.

100×10^6 solun infuusiopussikokoonpano.
10–20 ml infuusiopussia kohti.
Sisältää: $\leq 100 \times 10^6$ CAR+ elinkykyistä T-solua.
Annos voidaan suspendoida yhteen tai useampaan infuusiopussiin.

100×10^6 solun infuusiopussikokoonpano.
30–70 ml infuusiopussia kohti.
Sisältää: 100×10^6 CAR+ elinkykyistä T-solua.

300×10^6 solun infuusiopussikokoonpano.
30–70 ml infuusiopussia kohti.
Sisältää: $\leq 300 \times 10^6$ CAR+ elinkykyistä T-solua.

Annos voidaan suspendoida yhteen tai useampaan infuusiopussiin.

6. MUUTA

SEIS Tarkista potilastunnus.

Vain autologiseen käyttöön.

JOKAISessa YHDELLE POTILAALLE TARKOITETTUUN TOIMITUKSEEN SISÄLTYVÄSSÄ INFUUSION LUOVUTUSSERTIFIKAATISSA (RfIC) ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT:

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aucatzyl 410×10^6 solua infuusioneste, dispersio
obekabtageneiautoleuseeli (CAR+ elinkykyiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Autologiset rikastetut ihmisen T-solut, joihin on transduoitu *ex vivo* lentivirusvektorilla ilmentämään anti-CD19 kimeeristä antigeenireseptoria (CAR).

3. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ SEKÄ LÄÄKEVALMISTEEN ANNOS

Tavoiteannos	410×10^6 CD19 CAR -positiivista, elinkykyistä T-solua
--------------	--

Infuusiopussikokoonpano: 10×10^6 CD19 CAR -positiivista, elinkykyistä T-solua (sininen infuusiopussi)		
DP-infuusiopussin sarjanumero		
Infuusiopussien määrä, 10×10^6 annos	1	Infuusiopussi
Määrä infuusiopussia kohden	10	ml
CD19 CAR -positiivisten, elinkykyisten T-solujen määrä infuusiopussissa		$\times 10^6$
Ruiskulla annettava määrä 10×10^6 CD19 CAR -positiivista, elinkykyistä T-solua		ml

Infuusiopussikokoonpano: 100×10^6 CD19 CAR -positiivista, elinkykyistä T-solua (oranssi infuusiopussi)		
DP-infuusiopussin sarjanumero(t)		
Infuusiopussien määrä, 100×10^6 annos		Infuusiopussi(t)
Määrä infuusiopussia kohden		ml
CD19 CAR -positiivisten, elinkykyisten T-solujen määrä kussakin infuusiopussissa		$\times 10^6$
Infuusiona annettava määrä	Koko infuusiopussi(t)	

Infuusiopussikokoonpano: 300×10^6 CD19 CAR -positiivista, elinkykyistä T-soluja (punainen infuusiopussi)		
DP-infuusiopussin sarjanumero(t)		
Infuusiopussien määrä, 300×10^6 annos		Infuusiopussi(t)
Määrä infuusiopussia kohden		ml
CD19 CAR -positiivisten, elinkykyisten T-solujen määrä kussakin infuusiopussissa		$\times 10^6$

Infuusiona annettava määrä	Koko infuusiopussi(t)	
----------------------------	----------------------------------	--

4. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Laskimoon.

SEIS Tarkista potilastunnus.

ÄLÄ käytä valkosoluja poistavaa suodatinta.

ÄLÄ säteilytä.

Katso annosaikataulun suunnitelmasta ohjeet asianmukaisesta potilaskohtaisesta annosohjelmasta.

5. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Tallenna tämä asiakirja ja pidä se saatavilla valmistautuessasi Aucatzyl-valmisteeseen annosteluun.

Vain autologiseen käyttöön.

Jos sinulla on kiireellinen kysymys, ota yhteyttä Autolus Patient Schedulingiin numeroon 00800 0825 0829

6. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Lähetä ja säilytä nestemäisen typen höyryfaasissa ($\leq -150\text{ °C}$).

Käytä 1 tunnin kuluessa sulatuksen jälkeen.

Älä pakasta uudelleen tai jäähdytä sulatettua lääkevalmistetta.

7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Valmisteen viimeinen käyttöpäivä:

8. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä lääke sisältää ihmisen verisoluja. Käyttämätön lääke tai jätemateriaali on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia sisältävän jätteen käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden mukaisesti.

9. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

Henkilötunnisteen (CoI) ketju: CHG2344

Yksittäinen eurooppalainen koodi:

Afereesin tunniste:

Potilaan sairaalatunnus:

Potilaan etunimi:

Potilaan keskinimen nimikirjain:

Potilaan sukunimi:

Syntymäaika:

10. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Autolus GmbH
In Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Saksa

11. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1951/001

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Aucatzyl 410 × 10⁶ solua infuusioneste, dispersio obekabtageniautoleuseeli (CAR+ elinkykyiset T-solut)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Lääkäri antaa sinulle potilaskortin. Lue se huolellisesti ja noudata siinä annettuja ohjeita.
- Näytä potilaskortti aina, kun tapaavat lääkärin tai sairaanhoitajan tai menet sairaalaan.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä heti lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Aucatzyl on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Aucatzyl-valmistetta
3. Miten Aucatzyl-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Aucatzyl-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Aucatzyl on ja mihin sitä käytetään

Aucatzyl on geeniterapiavalmiste, jonka vaikuttava aine on obekabtageniautoleuseeli. Lääke on valmistettu erityisesti sinulle omista T-soluistasi. T-solut ovat valkosoluja, jotka ovat tärkeitä, jotta immuunijärjestelmä (elimistön puolustusjärjestelmä) toimisi kunnolla.

Aucatzyl on syöpälääke, jota käytetään B-solujen akuutin lymfoblastisen leukemian (B ALL) hoitoon vähintään 26-vuotiailla aikuisilla. Se vaikuttaa luuytimesi valkosoluihin, joita kutsutaan B-lymfoblasteiksi. Sitä käytetään, kun syöpäsi on uusiutunut tai se ei ole parantunut aiemman hoidon myötä (hoitoon reagoimaton).

Aucatzyl-valmisteen vaikuttava aine, obekabtageniautoleuseeli, sisältää potilaan omia T-soluja, joita on muunneltu geneettisesti laboratorioissa niin, että ne valmistavat proteiinia nimeltä kimeerinen antigeenireseptori (CAR). CAR voi kiinnittyä toiseen syöpäsolujen pinnalla olevaan proteiiniin nimeltä CD19. Kun potilaalle annetaan Aucatzyl-infuusio (tippa), muunnetut T-solut kiinnittyvät syöpäsoluihin ja tappavat ne, mikä auttaa poistamaan syöpää kehosta.

Jos sinulla on kysyttävää siitä, miten Aucatzyl toimii tai miksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, käänny lääkärin puoleen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Aucatzyl-valmistetta

Sinulle ei pidä antaa Aucatzyl-valmistetta

- jos olet allerginen tämän lääkkeen jollekin aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi

- allerginen, kysy neuvoa lääkäriltäsi.
- jos et voi saada lymfosyyttejä poistavaa hoitoa, jota käytetään veren valkosolujen määrän vähentämiseen (ks. myös kohta 3, Miten Aucatzyl-valmistetta annetaan).

Varoitukset ja varotoimet

Aucatzyl on valmistettu omista veren valkosoluistasi ja se on annettava vain sinulle (autologinen käyttö).

Aucatzyl-hoitoa saaneille potilaille saattaa kehittyä uusia syöpiä. T-soluista peräisin olevien syöpien kehittymisestä on raportoitu samankaltaisten lääkkeiden käytön jälkeen. Keskustele lääkärisi kanssa, jos sinulla ilmenee uutta rauhasten (imusolmukkeiden) turvotusta tai ihomuutoksia, kuten uutta ihottumaa tai uusia kyhmyjä.

Kokeet ja tutkimukset

Ennen kuin sinulle annetaan Aucatzyl-valmistetta

Lääkäri tekee tutkimuksia päättääkseen, miten Aucatzyl-valmistetta sinulle annetaan tai tarvitsetko lisälääkkeitä (ks. myös kohta 3, Miten Aucatzyl-valmistetta annetaan). Testien tulosten perusteella lääkärisi saattaa lykätä tai muuttaa suunniteltuja Aucatzyl-hoitojasi.

Lääkärisi tekee seuraavat kokeet ja tutkimukset:

- tarkistaa, onko sinulla keuhko-, sydän-, maksa- tai munuaisongelmia
- etsii infektion merkkejä; mahdolliset infektiot hoidetaan ennen Aucatzyl-valmisteen antamista
- tarkistaa, onko sinulla käänteishyljintäsairauden merkkejä ja oireita, jos sinulla on ollut kantasolusiirto (toimenpide, jossa potilaan luuydin on korvattu uuden luuytimen muodostamiseksi) viimeisten 3 kuukauden aikana. Käänteishyljintäsairaus ilmenee, kun elinsiirrossa saadut solut hyökkäävät kehoa vastaan, mikä aiheuttaa oireita, kuten ihottumaa, pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja verisiä ulosteita.
- tarkistaa, onko sinulla tai onko sinulla ollut keskushermostoon vaikuttavia sairauksia. Tähän sisältyvät esimerkiksi epilepsia, aivohalvaus, vakavat aivovammat tai psyykkiset sairaudet viimeisten 3 kuukauden aikana.
- tarkistaa, paheneeko syöpäsi. Syöpäsi pahenemisen oireita voivat olla kuume, heikkouden tunne, verenvuoto ikenistä ja mustelmat.
- tarkistaa, onko syöpä levinnyt aivoihin
- tarkistaa, onko veressä virtsahappoa ja kuinka monta syöpäsolua veressä on. Tämä osoittaa, kehittyykö sinulle todennäköisesti tuumorilyysioireyhtymäksi kutsuttu tila. Sinulle saatetaan antaa lääkkeitä tämän sairauden ehkäisemiseksi.
- tarkistaa hepatiitti B-, hepatiitti C- tai HIV-infektioiden esiintymisen. Saatat joutua saamaan hoitoa mihin tahansa näistä infektioista, ennen kuin sinulle voidaan antaa Aucatzyl-valmistetta.
- tarkistaa, oletko saanut rokotuksen viimeisten 6 viikon aikana tai suunnitteletko rokotuksen ottamista seuraavien kuukausien aikana.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, ennen kuin sinulle annetaan Aucatzyl-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma.

Aucatzyl-valmisteen annon jälkeen

Jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, ilmoita välittömästi lääkärille tai sairaanhoitajalle tai hakeudu heti päivystykselliseen hoitoon:

- kuume ja vilunväristykset, alhainen verenpaine ja alhainen hapen määrä veressä, mikä voi aiheuttaa oireita, kuten nopeaa tai epätasaista sydämen sykettä ja hengenahdistusta. Nämä

voivat olla merkkejä vakavasta ongelmasta, jota kutsutaan sytokiinioireyhtymäksi (CRS). Ks. kohdasta 4 muut sytokiinioireyhtymän oireet.

- tajunnan menetys tai tajunnan tason heikkeneminen, tahaton vapina (tremor), kohtaukset, puhevaikeudet, epäselvä puhe ja vaikeudet ymmärtää puhetta. Nämä voivat olla merkkejä vakavista hermosto-ongelmista, joita kutsutaan ICANS-oireyhtymäksi (immuuniefektorisoluihin liittyväksi neurotoksisuusoireyhtymäksi).
- lämmön tunne, kuume, kylmä olo tai vilunväristykset, kurkkukipu tai suun haavaumat. Nämä voivat olla infektion merkkejä, jotka voivat johtua neutrofiileiksi kutsuttujen verisolujen vähentyneestä määrästä.
- hyvin voimakas väsymys, heikotus ja hengenahdistus. Nämä voivat olla merkkejä punasolujen vähäisestä määrästä (anemia).
- alttius verenvuodolle tai mustelmille. Nämä voivat olla merkkejä verihiutaleiden vähäisestä määrästä. Verihiutaleet auttavat verta hyytymään (trombosytopenia).

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai et ole varma), käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

Yllä mainittujen riskien minimoimiseksi sinua seurataan haittavaikutusten varalta päivittäin 14 päivän ajan ensimmäisen infuusion jälkeen. Lääkäri päättää, kuinka usein sinua seurataan ensimmäisten 14 päivän jälkeen ja jatkaa seurantaa vähintään neljän viikon ajan sen jälkeen. Lääkärisi saattaa joutua antamaan lisälääkkeitä haittavaikutusten hallitsemiseksi, esim. glukokortikosteroideja, tosilitsumabia ja/tai antibiootteja.

Lääkäri tarkistaa veriarvosi säännöllisesti, sillä verisolujen määrä voi vähentyä tai jos se jo on vähäinen, verisolujen määrä voi pysyä pienenä.

Pysy lähellä (kahden tunnin matkan päässä) sitä hoitokeskusta, jossa Aucatzyl-valmistetta annettiin, vähintään neljän viikon ajan. Ks. kohta 3.

Sinua pyydetään osallistumaan pitkäaikaiseen seurantatutkimukseen tai -rekisteriin, jotta Aucatzyl-valmisteen pitkäaikaisvaikutuksia ymmärrettäisiin paremmin.

Älä luovuta verta, elimiä, kudoksia tai soluja siirtoa varten.

Lapset ja nuoret

Aucatzyl-valmistetta ei saa käyttää alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Aucatzyl

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle erityisesti ennen Aucatzyl-hoidon aloittamista, jos

- käytät mitä tahansa immuunijärjestelmääsi heikentäviä lääkkeitä, kuten kortikosteroideja, koska nämä lääkkeet saattavat häiritä Aucatzyl-valmisteen vaikutusta.
- olet saanut aiemmin hoitoa, joka kohdentuu CD19-proteiiniin.

Rokotukset

Sinulle ei saa antaa tiettyjä rokotteita, joita kutsutaan eläviä taudinaiheuttajia sisältäviksi rokotteiksi:

- kuusi viikkoa ennen kuin sinulle annetaan lyhyt solunsalpaajahoito (lymfosyyttejä poistava solunsalpaajahoito) kehosi valmistelemiseksi Aucatzyl-soluja varten.
- Aucatzyl-hoidon aikana.
- hoidon jälkeen, kun immuunijärjestelmä on toipumassa.

Keskustele lääkärin kanssa, jos tarvitset rokotuksia.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen vastaanottamista. Tämä johtuu siitä, että Aucatzyl-valmisteen vaikutuksia raskaana olevilla tai imettävillä naisilla ei tunneta. Se voi vahingoittaa syntymätöntä tai imetetävää lastasi.

Sinulle tehdään raskaustesti ennen hoidon aloittamista. Aucatzyl voidaan antaa vain, mikäli tulos osoittaa, että et ole raskaana. Käytä ehkäisyä Aucatzyl-hoidon aikana. Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana Aucatzyl-hoidon jälkeen, kerro asiasta välittömästi lääkärille.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Älä aja, käytä työkaluja tai koneita tai osallistu toimiin, jotka edellyttävät valppautta, vähintään kahdeksan viikon ajan infuusion jälkeen. Aucatzyl voi aiheuttaa ongelmia, kuten tajunnan muuttumista tai heikentymistä, sekavuutta ja kouristuskohtauksia. Ks. kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset.

Aucatzyl sisältää natriumia, kaliumia ja dimetyylisulfoksidia (DMSO)

Tämä lääke sisältää 1 131 mg natriumia (ruokasuolan/pöytäsuolan pääainesosa) kokonaisannoksessa. Tämä vastaa 57 %:a aikuisille suositellusta päivittäisestä natriumin enimmäissaannista.

Tämä lääkevalmiste sisältää 39 mg kaliumia per annos. Potilaiden, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai ruokavalion kaliumrajoitus, on otettava tämä huomioon.

Aucatzyl sisältää myös dimetyylisulfoksidia, joka voi aiheuttaa vaikeita allergisia reaktioita.

3. Miten Aucatzyl-valmistetta annetaan

Omien verisolujen antaminen Aucatzyl-valmisteen valmistamiseen

Aucatzyl valmistetaan omista valkosoluistasi.

- Lääkäri ottaa sinulta laskimosta katetrin (pienen letkun) kautta verta.
- Jotkin valkosolut erotetaan verestäsi ja loput verestäsi palautetaan kehoosi. Tätä kutsutaan ”leukafereesiksi”, ja se voi kestää 3–6 tuntia.
- Valkosoluja käytetään Aucatzyl-valmisteen valmistamiseen juuri sinulle. Tämä voi kestää noin 21 päivää.

Ennen Aucatzyl-hoitoa annettavat muut lääkkeet

- Päivästä 6 päivään 3 ennen Aucatzyl-valmisteen saamista sinulle annetaan lymfosyyttejä poistavaa solunsalpaajahoidoa. Tämä mahdollistaa Aucatzyl-valmisteen sisältämien muunneltujen T-solujen lisääntymisen elimistössäsi hoidonannon jälkeen. Aucatzyl-hoidon aloitus voi viivästyä riippuen siitä, miten elimistösi reagoi solunsalpaajahoitoon.
- Ennen lymfosyyttejä poistavan solunsalpaajahoidon aloittamista on tehtävä luuytimen arviointi, jotta voidaan määrittää Aucatzyl-valmisteen ensimmäisessä ja toisessa infuusiossa annettava määrä.
- Noin 30 minuuttia ennen kuin sinulle annetaan Aucatzyl-valmistettä, sinulle annetaan parasetamolia ja difenhydramiinia (allergialääke). Tämä auttaa ehkäisemään infuusioreaktioita ja kuumetta.

Miten Aucatzyl-valmistetta annetaan

Aucatzyl-valmisteen antaa sinulle lääkäri, joka on perehtynyt tähän lääkkeeseen.

- Lääkäri tarkistaa, että Aucatzyl on valmistettu omasta verestäsi tarkistamalla, että Aucatzyl-infuusiopussin potilaan tunnistetiedot vastaavat tietojasi.
- Aucatzyl annetaan infuusiona (tippana) laskimoon.
- Aucatzyl annetaan sinulle kahtena infuusiona, joiden välillä on noin 9 päivää, tavoiteannoksen saavuttamiseksi. Ensimmäinen infuusio kestää enintään 10 minuuttia. Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro siitä välittömästi lääkärillesi. Toinen infuusio kestää yleensä alle tunnin.
- Ensimmäisessä ja toisessa infuusiossa annettavan Aucatzyl-valmisteen määrä riippuu leukemiasi laajuudesta. Ensimmäisessä ja toisessa infuusiossa annettu obekabtageeniautoleuseelin annos säädetään leukemiasi vaikeusasteen perusteella. Tavoiteannos pysyy kuitenkin muuttumattomana riippumatta siitä, kuinka pitkälle leukemiasi on edennyt.

Kysy lääkäriltä tai sairaanhoitajalta, jos sinulla on epäilyksiä siitä, miten Aucatzyl-valmistetta annetaan sinulle.

Ensimmäisen Aucatzyl-annoksen jälkeen

- Pysy hoitokeskuksen lähellä (2 tunnin matka-ajan päässä) vähintään 4 viikon ajan.
- Sinua seurataan päivittäin 14 päivän ajan ensimmäisen infuusion jälkeen, jotta lääkäri voi tarkistaa, että hoito toimii ja voi auttaa tarvittaessa mahdollisten haittavaikutusten, kuten sytokiinioireyhtymän, ICANS-oireyhtymän tai infektioiden hoidossa (ks. kohta 2, Varoitukset ja varotoimet).
- Lääkärisi arvioi, annetaanko toinen Aucatzyl-annoksesi suunnitellusti. Jos sinulla on vakavia oireita, toista annosta saattaa olla tarpeen lykätä tai hoito on ehkä lopetettava. Toisen annoksen jälkeen sinua on myös tarkkailtava päivittäin 14 päivän ajan infuusion jälkeen mahdollisten haittavaikutusten varalta, kuten ensimmäisen infuusion yhteydessä.

Jos hoitokäynti jää väliin

Jos et pääse hoitokäynnille, soita lääkärille tai sairaalaan mahdollisimman pian uuden hoitokäynnin sopimiseksi.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Aucatzyl voi aiheuttaa haittavaikutuksia, jotka voivat olla vakavia tai hengenvaarallisia. **Kerro lääkärille välittömästi**, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista haittavaikutuksista Aucatzyl-infuusion jälkeen:

Hyvin yleiset: saattaa esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä

- kuume ja vilunväristykset, alhainen verenpaine ja alhainen hapen määrä veressä, mikä voi aiheuttaa oireita, kuten nopeaa tai epätasaista sydämen sykettä ja hengenahdistusta. Nämä voivat olla merkkejä vakavasta ongelmasta, jota kutsutaan sytokiinioireyhtymäksi (CRS). Muita sytokiinioireyhtymän oireita ovat pahoinvointi, oksentelu, ripuli, väsymys, lihaskipu, nivelkipu, turvotus, päänsärky, sydämen, keuhkojen ja munuaisten vajaatoiminta sekä maksavaurio.
- tajunnan menetys tai tajunnan tason heikkeneminen, tahaton vapina (tremor), kohtaukset, puhevaikeudet, epäselvä puhe ja vaikeudet ymmärtää puhetta. Nämä voivat olla merkkejä vakavista hermosto-ongelmista, joita kutsutaan ICANS-oireyhtymäksi (immuuniefektorisoluihin liittyvästä neurotoksisuusoireyhtymäksi).

- lämmön tunne, kuume, vilunväristykset tai lihasvärinä, suun haavaumat tai kurkkukipu. Nämä voivat olla infektion merkkejä.
- voimakas väsymys, heikotus ja hengenahdistus. Nämä voivat olla merkkejä punasolujen alhaisesta tasosta (anemia).
- neutrofiilien, jotka ovat tietyn tyyppisiä valkoisia verisoluja, epänormaalin pieni määrä veressä (neutropenia), joka voi kasvattaa infektioriskiä.
- alttius saada verenvuoto tai mustelmia. Nämä voivat olla merkkejä verihiutaleiden matalista pitoisuuksista (trombosytopenia). Verihiutaleet auttavat verta hyytymään.

Jos sinulle tulee edellä mainittuja haittavaikutuksia Aucatzyl-valmisteen antamisen jälkeen, **hakeudu kiireellisesti lääkärin hoitoon.**

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Muut haittavaikutukset on lueteltu alla. Jos nämä haittavaikutukset muuttuvat vaikeiksi tai vakaviksi tai olet huolissasi niistä, kerro niistä välittömästi lääkärille.

Hyvin yleiset haittavaikutukset: saattaa esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä

- alhainen valkosolujen määrä (leukopenia)
- alhainen lymfosyyttien, erään valkosolutyypin, määrä (lymfopenia)
- neutropenia ja kuume (kuumeinen neutropenia)
- huonovointisuus (pahoinvointi)
- ummetus
- ripuli
- vatsakipu
- oksentelu
- päänsärky
- aivojen toiminnan poikkeavuus (enkefalopatia)
- huimaus
- kuume
- nopea sydämen syke (takykardia)
- matala verenpaine (hypotensio)
- verenvuoto
- kipu
- väsymys (uupumus)
- turvotus (edeema)
- yskä
- vähentynyt ruokahalu
- nivelkipu (tuki- ja liikuntaelimestön kipu)
- ihottuma
- sieni-infektio
- painon lasku
- veren hyttymisongelmat (koagulopatia)
- korkeat seerumin ferritiinipitoisuudet - ferritiini on proteiini, joka varastoi kehoon rautaa (hyperferritinemia)
- suurentuneet maksaentsyymi-arvot, jotka näkyvät verikokeissa.

Yleiset haittavaikutukset: saattaa esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä

- vilunväristykset
- valkosolujen kertyminen, mikä vahingoittaa elimiä, mukaan lukien luuydin, maksa ja perna, ja tuhoaa muita verisoluja (hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi)
- alhainen immunoglobuliinien (vasta-aineita) pitoisuus veressä, mikä johtaa suureen infektioriskiin (hypogammaglobulinemia)

- suun limakalvon tulehdus (stomatiitti)
- epäsäännöllinen sydämen syke (rytmihäiriö)
- sydämen vajaatoiminta
- infuusioon liittyvä reaktio: oireita voivat olla esimerkiksi kuume, vilunväristykset, ihottuma tai hengitysvaikeudet
- hallitsematon vapina tai tärinä yhdessä tai useammassa osassa kehoa (tremor)
- sekavuus (delirium).

T-soluista alkavien syöpätyyppien (T-soluperäinen sekundaarinen syöpä) kehittymistä on raportoitu potilailla, jotka käyttävät muita CAR T -lääkkeitä.

Kerro lääkärille, jos sinulla on jokin edellä mainituista haittavaikutuksista. Jos nämä haittavaikutukset muuttuvat vaikeiksi tai vakaviksi tai olet huolissasi niistä, kerro niistä välittömästi lääkärille.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä \(Liite V\)](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Aucatzyl-valmisteen säilyttäminen

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain lääkäreille.

Älä käytä tätä lääkettä infuusiopussin etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen.

Säilytä ja kuljeta pakastettuna nestemäisen typen höyryfaasissa $\leq -150\text{ °C}$. Älä sulata valmistetta ennen kuin se on käyttövalmis. Kesto aika sulatuksen jälkeen: 1 tunti.

Ei saa jäätyä uudelleen.

Älä käytä tätä lääkettä, jos infuusiopussi on vaurioitunut tai vuotaa.

Käyttämättömän lääkkeen tai jättemateriaalin osalta on noudatettava paikallisia ihmisperäisten materiaalien käsittelyohjeita.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Aucatzyl sisältää

Vaikuttava aine on obekabtageneautoleuseeli. Lääke on pakattu kolmeen tai useampaan infuusiopussiin, joiden tavoitesisältö on yhteensä 410×10^6 anti-CD19 CAR -positiivista, elinkykyistä T-solua, jotta annostelu voidaan jakaa.

Muut aineet ovat dinatriumedetaatti, dimetyylisulfoksidi (DMSO), ihmisen albumiiniliuos ja fosfaattipuskuroitu suolaliuos (PBS), joka koostuu kaliumdivetyfosfaatista, natriumkloridista, dinatriumfosfaatista, kaliumkloridista ja injektionesteisiin käytettävästä vedestä. Ks. kohta 2, Aucatzyl sisältää natriumia, kaliumia ja dimetyylisulfoksidia (DMSO).

Tämä lääke sisältää muuntogeenisiä ihmisen verisoluja.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Aucatzyl on väritön tai vaaleankeltainen, erittäin opaalinhohtoinen infuusioneste, dispersio. Se toimitetaan kolmessa tai useammassa infuusiopussissa, jotka on yksittäispakattu metallikasettiin peitekääreessä. Metallikasetit on pakattu ModPak-pakkaukseen, joka kuljetetaan kylmäkuljetuspakkauksessa.

Myyntiluvan haltija

Autolus GmbH
In Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Saksa

Puh: 00800 0825 0829 (maksuton, tämä numero on voimassa kaikissa EU-maissa)

Valmistaja

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Saksa

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan.

Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-/ETA-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille (katso valmisteyhteenvedon kohta 6.6):

Aucatzyl on tarkoitettu autologiseen käyttöön.

Hoito koostuu jaetusta infuusiannoksesta, joka sisältää CD19 CAR -positiivisten, elinkykyisten T-solujen dispersion jaettuna kolmeen tai useampaan infuusiopussiin.

Aucatzyl-valmisteen tavoiteannos on 410×10^6 CD19 CAR -positiivista, elinkykyistä T-solua, jotka toimitetaan vähintään kolmessa infuusiopussissa.

Hoito-ohjelma koostuu jaetusta annoksesta, joka annetaan päivänä 1 ja päivänä 10 (± 2 päivää):

- Annosohjelma määräytyy luuytimen blastien prosenttiosuuden osoittaman kasvainkuorman perusteella, joka on saatu lymfosyyttien poistamisen alkamista edeltävien 7 päivän aikana otetusta näytteestä (katso alla oleva kohta ”Luuydinarviointi”).
- Lisäksi katso infuusion luovutussertifikaatista (RfIC) ja annosaikataulun suunnitelmasta infusoitavat todelliset solu- ja nestemäärät ja valitse sopiva annosohjelma.

Varmista Aucatzyl-valmisteen saatavuus ennen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian aloittamista (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.4). Valmistusaika (aika leukafereesin vastaanottamisesta valmisteen sertifiointiin) on noin 20 (vaihteluväli: 17–43) päivää.

Potilaita on arvioitava kliinisesti uudelleen ennen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian ja Aucatzyl-valmisteen antamista, jotta voidaan varmistaa, että hoito soveltuu potilaalle.

Aucatzyl-valmisteen vastaanotto ja varastointi:

- Aucatzyl toimitetaan suoraan soluterapialaboratorioon, joka on yhteydessä infuusiokeskukseen, nestemäisen tyyppien höyryfaasia sisältävässä kylmäkuljetuspakkauksessa (≤ -150 °C).
- Potilaan henkilöllisyyden on vastattava Aucatzyl-valmisteen infuusion luovutussertifikaatissa ja infuusiopussin etiketissä olevia potilastunnisteita.
- **Vahvista potilaan henkilöllisyys infuusiopusseissa kylmäkuljetuspakkauksen potilastunnisteisiin verraten, katso kuva 1. Ota yhteyttä Autolusiin numeroon 00800 0825 0829, jos etikettien ja potilastunnisteiden välillä on eroja.**
- Säilytä infuusiopussi(t) metallikasetissa (-kaseteissa) ja siirrä Aucatzyl-valmiste paikan päällä olevaan, pääsyvalvottuun nestemäisen tyyppien höyryfaasiin säilytystä varten ≤ -150 °C:ssa (kunnes ollaan valmiita sulattamaan ja antamaan valmiste).
- **Valmisteen aika poissa nestemäisen tyyppien höyryfaasista on pidettävä mahdollisimman lyhyenä, jotta vältetään valmisteen ennenaikainen sulaminen (suosituksena enintään 90 sekuntia).**

Anto

Anto-ohjeita on noudatettava tarkasti, jotta annosteluvirheet voidaan minimoida.

Aucatzyl on tarkoitettu vain autologiseen käyttöön. Potilaan henkilöllisyyden on vastattava Aucatzyl-infusiopussin potilastunnisteita. Älä anna Aucatzyl-valmistetta, jos potilaskohtaisen etiketin tiedot eivät vastaa potilaan tietoja.

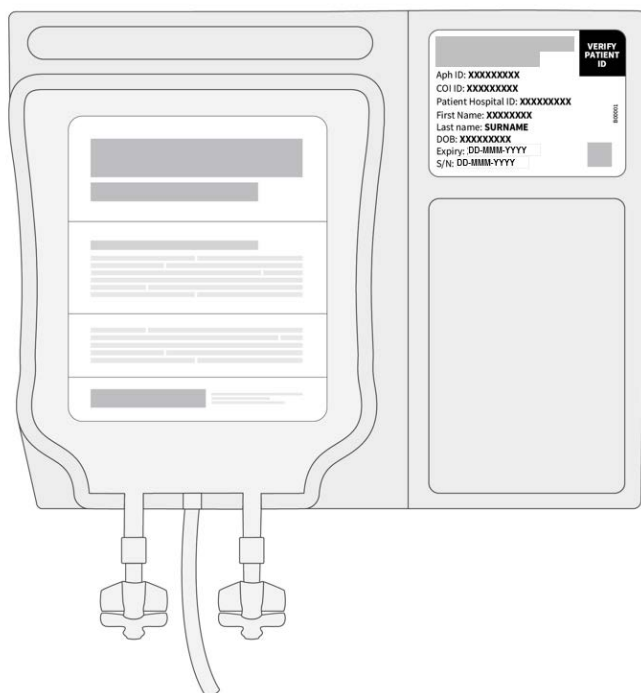
Potilaan valmistelu Aucatzyl-infusiota varten

Luuydinarviointi

Saatavilla tulee olla luuydinarviointi koepalasta ja/tai aspiraatinäytteestä, joka on saatu 7 päivän sisällä ennen lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian aloittamista. Luuydinarviointia käytetään Aucatzyl-valmisteen annosohjelman määrittämiseen seuraavasti: Suuren kasvainkuorman mukainen

hoito-ohjelma, jos blastien prosenttiosuus on > 20 %, tai vähäisen kasvainkuorman mukainen hoito-ohjelma, jos blastien prosenttiosuus on ≤ 20 % (ks. kuva 2).

Kuva 1: Potilaskohtaiset tunnisteet



Potilaskohtainen tunnistus:

Afereesin tunnus
Henkilötunnisteen ketju
Potilaan sairaalatunnus
Potilaan nimi
Potilaan syntymäaika

Jos luuydinarviointin tulokset eivät ole selkeitä:

- Toista koepala tai aspirointi (mutta vain kerran). HUOM: Toistettu koepala tai aspiraatti on otettava vain ennen lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa.
- Jos tulokset eivät edelleenkään ole selkeitä, jatka suuren kasvainkuorman mukaisella hoito-ohjelmalla (eli annos 10×10^6 solua päivänä 1) Aucatzyl-valmisteen kasvainkuorman mukaista jaettua annosohjelmaa noudattaen.

Kuva 2: Kasvainkuorman mukainen, jaettu annosohjelma

Suuren kasvainkuorman mukainen annosohjelma

(Blastien määrä luuytimessä > 20 % tai epävarma tulos)

Päivä 1	Päivä 10 (± 2 päivää)
10×10^6 solun annos annetaan ruiskulla*	100×10^6 solun annos annetaan infuusiopussin kautta ⁺ ja 300×10^6 solun annos annetaan infuusiopussin kautta ⁺

Vähäisen kasvainkuorman mukainen annosohjelma

(Blastien määrä luuytimessä ≤ 20 %)

Päivä 1	Päivä 10 (± 2 päivää)
100×10^6 solun annos annetaan infuusiopussin kautta ⁺	10×10^6 solun annos annetaan ruiskulla* ja 300×10^6 solun annos annetaan infuusiopussin kautta ⁺

* Katso infuusion luovutussertifikaatista tarkka ruiskulla annettava määrä. 10×10^6 CD19 CAR - positiivista, elinkykyistä T-solua sisältävän infuusiopussin kokoonpano sisältää tyypillisesti ylitäytön, ja siksi on tärkeää vetää ruiskuun vain määritetty tilavuus.
+ Annokset 100×10^6 ja 300×10^6 suspendoidaan yhteen tai useampaan infuusiopussiin.

Siltahoito

Siltahoitoa voidaan harkita lääkärin harkinnan mukaan ennen infuusiota kasvainkuorman vähentämiseksi tai sairauden vakauttamiseksi.

Esihoito (lymfosyyttejä poistava kemoterapia)

- Varmista, että Aucatzyl on saatavilla ennen lymfosyyttejä poistavan kemoterapian aloittamista. Valmistusaika (aika leukafereesin vastaanottamisesta valmisteeseen sertifiointiin) on noin 20 päivää (vaihteluväli: 17–43 päivää).
- Anna lymfosyyttejä vähentävä kemoterapia ennen Aucatzyl-infusiota: fludarabiinia $30 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ laskimoon ja syklofosfamidia $500 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ laskimoon. Fludarabiini ja syklofosfamidi annetaan yhdessä 2 päivän ajan ja fludarabiinia yksinään kolmantena ja neljäntenä päivänä (kokonaisannos: fludarabiini 120 mg/m^2 ; syklofosfamidi $1\,000 \text{ mg/m}^2$). Syklofosfamidin ja fludarabiinin annosmuutokset: katso vastaavat syklofosfamidin ja fludarabiinin valmisteyhteenvedot.
- Lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian uusintahoitoa voidaan harkita potilaille, jotka eivät voineet saada Aucatzyl-annosta päivänä 1 suunnitellulla tavalla, jos Aucatzyl-annoksen lykkäämisestä on yli 10 päivää. Lymfosyyttejä vähentävää kemoterapiaa ei pidä toistaa ensimmäisen Aucatzyl-annoksen antamisen jälkeen. Aucatzyl infusoidaan 3 päivää (± 1 päivä) lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian (päivä 1) päättymisen jälkeen, mikä mahdollistaa vähintään 48 tunnin puhdistumisajan.

Aucatzyl-hoitoa tulee lykätä joillakin riskiryhmillä. Lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian uusintahoitoa voidaan harkita potilaille, jotka eivät voineet saada Aucatzyl-annosta päivänä 1 suunnitellulla tavalla, jos Aucatzyl-annoksen lykkäämisestä on yli 10 päivää. Toksisuuden hallitsemiseksi saatetaan tarvita toisen jaetun annoksen lykkäämistä.

Esilääkitys

- Infuusioreaktion riskin minimoimiseksi esilääkityksenä parasetamolia ($1\,000 \text{ mg}$ suun kautta) ja difenhydramiinia $12,5\text{--}25 \text{ mg}$ laskimoon tai suun kautta (tai vastaavia lääkevalmisteita) ennen Aucatzyl-infusiota. Systemisten kortikosteroidien profylaktista käyttöä ei suositella.

Aucatzyl-valmisteen valmistelu

Ennen antamista on varmistettava, että potilaan henkilöllisyys vastaa Aucatzyl-infusiopussin ja Autolus-aikatauluportaalin (Scheduling Portal) esitetyn infuusion luovutussertifikaatin yksilöllisiä potilastietoja. Infuusion luovutussertifikaatti toimitetaan myös kylmäkuljetuspakkauksessa. Annettavien Aucatzyl-infusiopussien kokonaismäärä on myös vahvistettava potilaskohtaisista infuusion luovutussertifikaatin tiedoista.

Ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antamista tehtävät varotoimet

Aucatzyl on kuljetettava hoitopaikan sisällä suljetuissa, hajoamattomissa ja vuotamattomissa pakkauksissa.

Tämä lääkevalmiste sisältää geneettisesti muunneltuja ihmisen verisoluja. Aucatzyl-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käytettävä käsineitä, suojavaatetusta ja silmiensuojaimia), jotta vältetään infektioautien mahdollinen tarttuminen.

Valmistelu ennen antamista

- Säilytä infuusiopussi(t) metallikasetissa (-kaseteissa) ja siirrä Aucatzyl-valmiste paikan päällä olevaan, pääsyvalvottuun nestemäisen typen höyryfaasiin säilytystä varten $\leq -150\text{ °C}$:ssa (kunnes ollaan valmiita sulattamaan ja antamaan valmiste).
- **Valmisteen aika poissa nestemäisen typen höyryfaasista on pidettävä mahdollisimman lyhyenä, jotta vältetään valmisteen ennenaikainen sulaminen (suosituksena enintään 90 sekuntia).**

Suunnittelu ennen Aucatzyl-valmisteen valmistelua

Potilaan eräkohtainen infuusion luovutussertifikaatti ja annosaikataulun suunnitelma toimitetaan kylmäkuljetuspakkauksessa ja aikatauluportaalin kautta.

Varmista, että infuusion luovutussertifikaatin ja infuusiopussien potilastunnisteet vastaavat toisiaan, kuva 1.

1. Varmista, että potilaan luuydinrviointitulokset ovat saatavilla (ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2, Luuydinrviointi).

HUOMAUTUS: Potilaan luuydinrviointin epäkypsien verisolujen tuloksia käytetään sopivan annostusohjelman valitsemiseen: Suuren kasvainkuorman mukainen hoito-ohjelma, jos blastien prosenttiosuus on $> 20\%$, tai vähäisen kasvainkuorman mukainen hoito-ohjelma, jos blastien prosenttiosuus on $\leq 20\%$, katso kuva 2.

2. Aucatzyl-annosaikataulun suunnitelma, joka toimitetaan infuusion luovutussertifikaatin mukana, auttaa määrittämään asianmukaisen annostusohjelman, joka annetaan päivänä 1 (3 päivää $[\pm 1\text{ päivä}]$) lymfosyyttejä vähentävän kemoterapian päättymisen jälkeen) ja päivänä 10 ($\pm 2\text{ päivää}$). Kirjaa seuraavat tiedot annosaikataulun suunnitelmaan:
 - a. Potilaan luuydinrviointista saatu blastien prosenttiosuus.
 - b. Aucatzyl-infuusiopussin sarjanumero(t), kunkin annoksen vaatima infuusiopussityyppi ja ruiskulla annettava tilavuus (10×10^6 solun annoksen saavuttamiseksi) infuusion luovutussertifikaatista kopioituna.
3. Aucatzyl-annosaikataulun suunnitelma ohjaa hoitavaa lääkäriä infuusiopussien määrän ja tarvittavan annoksen valitsemisessa sekä Aucatzyl-annoksen valmistelussa päivänä 1 ja päivänä 10 ($\pm 2\text{ päivää}$). Infuusion luovutussertifikaatissa on lisätietoja ja se löytyy kylmäkuljetuspakkauksen kannen sisäpuolelta.

Siirto ja sulattaminen

- Käytä täytettyä annosaikataulun suunnitelmaa ja siirrä VAIN kasetti (kasetit) / infuusiopussit, jotka tarvitaan annettuna annostelupäivänä, paikan päällä olevasta höyryfaasin nestemäistä tyyppiä sisältävästä pakkauksesta asianmukaiseen siirtoastiaan (höyryfaasissa olevaa nestemäistä tyyppiä sisältävään kylmäkuljetuspakkaukseen, joka ylläpitää lämpötilaa $\leq -150\text{ °C}$), kuljetusta varten infuusiopussin sulatuspaikkaan.
- Siirrä tarvittavat kasetit yksitellen ja varmista, että oikeat Aucatzyl-infuusiopussin sarjanumerot ja potilastunnisteet on merkitty jokaiseen infuusiopussin etikettiin (katso kuva 1).
- **Valmisteen aika poissa nestemäisen typen höyryfaasista on pidettävä mahdollisimman lyhyenä, jotta vältetään valmisteen ennenaikainen sulaminen (suosituksena enintään 90 sekuntia).**
- Jos tietyinä annostelupäivinä tarvitaan useampi kuin yksi infuusiopussi, sulata yksi infuusiopussi kerrallaan. ÄLÄ poista seuraavia pusseja nestemäisen höyryfaasityypen varastoinnista ($\leq -150\text{ °C}$) ennen kuin edellisen infuusiopussin infuusio on suoritettu loppuun.
- Jätä Aucatzyl-infuusiopussi päällyskääreeseensä, sulata 37 °C :n lämpötilassa vesihautteessa tai kuivasulatusmenetelmällä, kunnes infuusiopussissa ei ole näkyviä jäätyneitä paakkuja. Jokaista infuusiopussia on hierottava varovasti, kunnes solut ovat juuri sulaneet. Jokaisen infuusiopussin sulaminen kestää 2–8 minuuttia. Poista vesihautteesta tai sulatuslaitteesta välittömästi sulatuksen

jälkeen. Poista infuusiopussi varovasti päällyskääreestä varoen, että infuusiopussi ja portit eivät vaurioidu.

- Sekoita infuusiopussin sisältö varovasti solumateriaalin paakkujen hajottamiseksi, ja anna se välittömästi potilaalle.
- Älä pakasta uudelleen tai jäähdytä sulatettua valmistetta.

Infuusio-ohjeet

Aucatzyl on tarkoitettu vain autologiseen ja laskimonsisäiseen käyttöön. Esilääkitys ja tosilitsumabin saatavuus tai soveltuva vaihtoehtoinen anti-IL-6-hoito (esim. siltuksimabi), ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

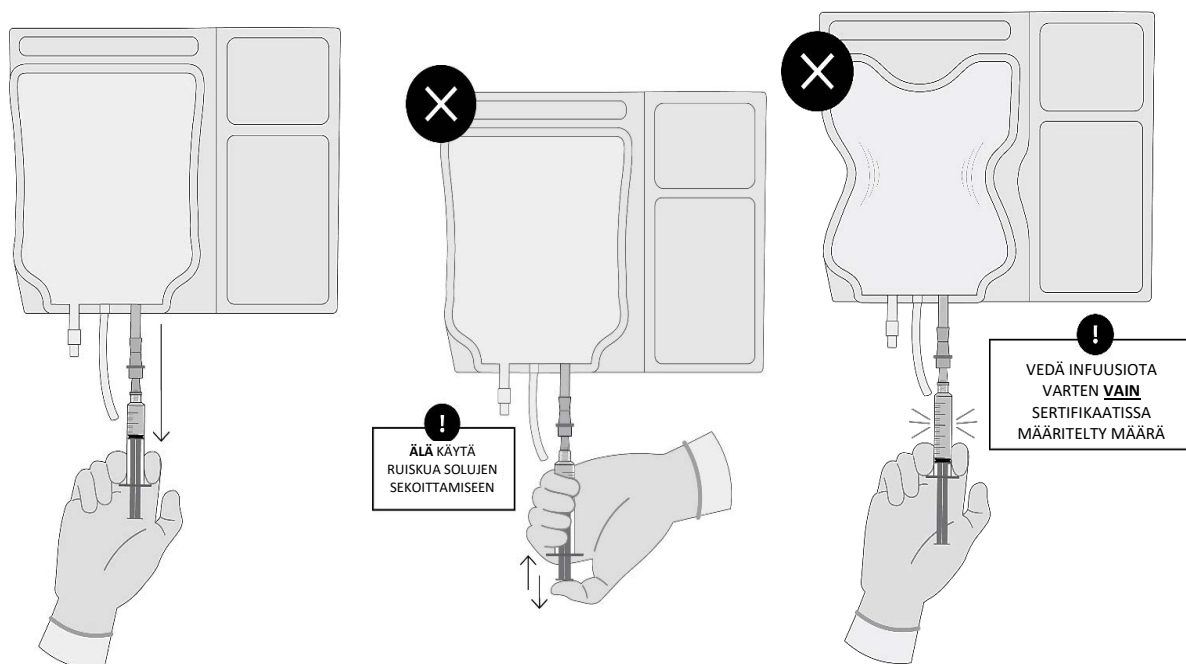
Potilaan henkilöllisyyden on vastattava Aucatzyl-valmisteen infuusion luovutussertifikaatin (RfIC) ja infuusiopussin potilastunnisteita.

10 x 10⁶ CD19 CAR -positiivisen, elinkykyisen T-solun annoksen antaminen (ruiskupohjainen infuusio)

10 × 10⁶ solun annos annetaan ruiskulla, sillä tämä on ainoa tapa antaa infuusion luovutussertifikaatissa määritelty tilavuus. 10 x 10⁶ solun annoksen vetäminen ruiskuun tehdään seuraavasti:

- Valmistele ja annostele Aucatzyl aseptista tekniikkaa käyttäen.
- Sekoita infuusiopussin sisältö varovasti solumateriaalin paakkujen hajottamiseksi.
- **Tilavuus, joka annetaan 10 x 10⁶ solun annoksen kohdalla on määritetty infuusion luovutussertifikaatissa.**
- Käytä pienintä tarvittavaa Luer-lock-kärkistä ruiskua (1, 3, 5 tai 10 ml) infuusiopussissa olevan Luer-lock-liittimen kanssa **vetääksesi ruiskuun infuusion luovutussertifikaatissa määritellyn tilavuuden.**
 - o ÄLÄ käytä valkosoluja poistavaa suodatinta.
 - o ÄLÄ käytä ruiskua solujen sekoittamiseen, **katso kuva 3.**

Kuva 3: Annosteluruiskun infuusio-ohjeet 10 x 10⁶ solun annokselle



- Esitäytä letku 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä ennen infuusiota.

- Kun Aucatzyl on vedetty ruiskuun, tarkista tilavuus ja anna se laskimonsisäisenä infuusiona (hitaana painalluksena noin 0,5 ml/min) keskuslaskimokatetrin (tai verivalmisteille soveltuvan suuren perifeerisen laskimokatetrin) kautta.
- Suorita infuusio loppuun huoneenlämpötilassa 60 minuutin kuluessa sulatuksen jälkeen ja huuhteletku 60 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.
- Hävitä kaikki käyttämättömät Aucatzyl-valmisteen osat (paikallisten bioturvallisuusohjeiden mukaisesti).

100 x 10⁶ ja/tai 300 x 10⁶ CD19 CAR -positiivisen, elinkykyisen T-solun annoksen antaminen

- Katso seuraavat tiedot infuusion luovutussertifikaatista ja annossuunnitelman aikataulusta:
 - o Kunkin infuusiopussin tilavuus ja CD19 CAR -positiivisten, elinkykyisten T-solujen kokonaismäärä.
 - o Annoksen antopäivänä annettava annos ja niiden infuusiopussien määrä, jotka tarvitaan määrätyn CD19 CAR-positiivisten, elinkykyisten T-solujen annoksen antamiseen.
 - o Jos tarvitset useamman kuin yhden infuusiopussin, sulata seuraava infuusiopussi vasta, kun edellinen infuusiopussi on annettu kokonaan.
- Esitäytä letku 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionesteellä ennen infuusiota.
- Anna Aucatzyl painovoiman avulla tai peristalttisella pumpulla avustettuna laskimoinfuusiona keskuslaskimokatetrin kautta (tai verivalmisteille soveltuvan suuren perifeerisen laskimokatetrin kautta).
 - o **ÄLÄ** käytä valkosoluja poistavaa suodatinta.
 - o Aseptisia tekniikoita on käytettävä suoritettaessa laskimopunktiota, portteihin pistettäessä ja solujen antoprosessissa.
 - o Sekoita infuusiopussin sisältö varovasti Aucatzyl-infuusion ajankohtana, jotta solupaakut rikkoutuvat.
 - o Infusoi Aucatzyl-infuusiopussin koko sisältö huoneenlämmössä 60 minuutin kuluessa sulatuksen jälkeen painovoiman avulla tai peristalttisella pumpulla. Kun infuusiopussin koko sisältö on annettu, huuhteletku infuusiopussi 30 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä ja huuhteletku 60 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä.
 - o Toista vaiheet 1–3 kaikkien kyseisenä annostelupäivänä tarvittavien lisäinfuusiopussien kohdalla. **ÄLÄ** aloita seuraavan infuusiopussin sulattamista, ennen kuin edellisen infuusiopussin infuusio on valmis.

Seuranta

- Potilaita on tarkkailtava päivittäin 14 päivän ajan ensimmäisen infuusion jälkeen mahdollisen sytokiini-oireyhtymän ICANS-oireyhtymän ja muiden toksisuuksien merkkien ja oireiden varalta.
- Seurantatiheys ensimmäisten 14 päivän jälkeen on määriteltävä lääkärin harkinnan mukaan, ja sitä tulee jatkaa vähintään 4 viikon ajan infuusion jälkeen.
- Neuvo potilaita pysymään pätevän hoitokeskuksen lähellä (kahden tunnin matkan päässä) vähintään 4 viikon ajan ensimmäisestä infuusiosta.

Toimenpiteet vahinkoaltistumisen tapahtuessa

Vahinkoaltistumisen tapahduttua on noudatettava ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevia paikallisia ohjeita. Työtasot ja materiaalit, jotka ovat mahdollisesti joutuneet kosketuksiin Aucatzyl-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Lääkevalmisteen hävittämiseen liittyvät varotoimet

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaalit, jotka ovat olleet kosketuksissa Aucatzyl-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte) on käsiteltävä, ja se on hävitettävä mahdollisesti tartuntavaarallisena jätteenä ihmisperäisen materiaalin käsittelyä koskevien paikallisten ohjeiden

mukaisesti.

LIITE IV

EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT EHDOLLISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISESTÄ

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsiteltävään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan antamista. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).