

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Aucatzyl 410×10^6 stanica disperzija za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Aucatzyl (obekaptagen autoleucel) je lijek temeljen na genetski modificiranim autolognim stanicama koji sadrži T-stanice transducirane *ex vivo* pomoću lentivirusnog vektora koji eksprimira anti-CD19 kimerični antigenski receptor (engl. *chimeric antigen receptor*, CAR), koji se sastoji od varijabilnog fragmenta jednog lanca mišjeg anti-CD19 povezanog s kostimulacijskom domenom 4-1BB i signalizacijskom domenom CD3-zeta.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Svaka infuzijska vrećica za određenog bolesnika lijeka Aucatzyl sadrži obekaptagen autoleucel u koncentraciji vijabilnih CAR T-stanica ovisnoj o seriji. Aucatzyl sadrži autologne T-stanice genetski modificirane kako bi se izrazile anti-CD19 CAR-pozitivne vijabilne T-stanice. Lijek se pakira u 3 ili više infuzijskih vrećica koje ukupno sadrže disperziju stanica za infuziju ukupne preporučene doze od 410×10^6 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica suspendiranih u krioprezervacijskoj otopini. Raspon doza je 308 do 513×10^6 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica.

Ukupni volumen liječenja podijeljen je u 3 ili više vrećica varijabilnog volumena koje sadrže $(10 + 100 + 300) \times 10^6$ CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica, prema doziranju (vidjeti dio 4.2).

Kvantitativni podaci o lijeku, uključujući broj infuzijskih vrećica (vidjeti dio 6.) koje je potrebno primijeniti, navedeni su u certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (engl. *Release for Infusion Certificate*, RfIC) smještenom u poklopcu kriospremnika koji se upotrebljava za prijevoz lijeka.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 7,5 % dimetilsulfoksida (DMSO), do 1131 mg natrija i 39 mg kalija po ukupnoj dozi (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za infuziju.

Bezbojna do blijedo žuta, vrlo opalescentna disperzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aucatzyl je indiciran za liječenje odraslih bolesnika u dobi od 26 godina i starijih s relapsnom ili refraktornom (r/r) akutnom limfoblastičnom leukemijom prekursora B stanica (B ALL).

4.2 Doziranje i način primjene

Aucatzyl mora u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi primjenjivati liječnik s iskustvom u liječenju zloćudnih hematoloških bolesti i osposobljen za primjenu i vođenje liječenja bolesnika koji primaju lijek.

U slučaju sindroma otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), najmanje jedna doza tocilizumaba mora biti dostupna prije infuzije, kao i oprema za hitne slučajeve. Zdravstvena ustanova mora imati pristup dodatnim dozama tocilizumaba unutar 24 sata (vidjeti dio 4.4). U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan (npr. zbog nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove), prije infuzije mora biti dostupna odgovarajuća zamjenska terapija protiv interleukina (IL)-6 (npr. siltuksimab) za liječenje CRS-a umjesto tocilizumaba.

Doziranje

Aucatzyl je namijenjen samo za autolognu i intravensku primjenu (vidjeti dio 4.4).

Ciljana doza je 410×10^6 CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica (raspon: $308\text{--}513 \times 10^6$ CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica) isporučenih u 3 ili više infuzijskih vrećica.

Režim liječenja sastoji se od podijeljene doze koju treba primijeniti 1. i 10. dana (± 2 dana). Režim doziranja odredit će se prema opterećenju tumorskom masom procijenjenom postotkom blasta u koštanoj srži iz uzorka dobivenog unutar 7 dana prije početka limfodeplecije (Slika 1).

RfIC i Planer rasporeda doziranja (Prilog IIIA), koji se nalaze unutar poklopca kriotransportera, moraju se pratiti za stvarni broj stanica i volumene koje treba primijeniti infuzijom i za vođenje odgovarajućeg režima doziranja.

Procjena koštane srži

Procjena koštane srži mora biti dostupna iz uzorka biopsije i/ili aspirata dobivenog unutar 7 dana prije početka limfodeplecijske kemoterapije. Procjena koštane srži koristit će se za određivanje režima doziranja lijeka Aucatzyl: režim za veliko opterećenje tumorskom masom ako je postotak blasta $> 20\%$ ili režim za nisko opterećenje tumorskom masom ako je postotak blasta $\leq 20\%$ (vidjeti Sliku 1).

Ako su rezultati procjene koštane srži nejasni, biopsija ili aspirat moraju se ponoviti (ali samo jednom). Ponovljenu biopsiju ili aspirat treba uzeti samo prije limfodeplecijske kemoterapije.

Ako rezultati ostanu nejasni, treba primijeniti režim za veliko opterećenje tumorskom masom (tj. primjenom doze od 10×10^6 1. dana prema Slici 1).

Slika 1: Režim podijeljenog doziranja lijeka Aucatzyl prilagođen opterećenju tumorskom masom

Režim doziranja za veliko opterećenje tumorskom masom
(blasti u koštanoj srži > 20 % ili nejasno)

1. dan	10. dan (± 2 dana)
doza od 10×10^6 primijenjeno štrcaljkom*	doza od 100×10^6 primijenjeno infuzijom u vrećici ⁺ i doza od 300×10^6 primijenjeno infuzijom u vrećici ⁺

Režim doziranja za nisko opterećenje tumorskom masom
(blasti u koštanoj srži ≤ 20 %)

1. dan	10. dan (± 2 dana)
doza od 100×10^6 primijenjeno infuzijom u vrećici ⁺	doza od 10×10^6 primijenjeno štrcaljkom* i doza od 300×10^6 primijenjeno infuzijom u vrećici ⁺

*Točan volumen koji treba primijeniti pomoću štrcaljke naveden je u RfC-u. Konfiguracija vrećice s 10×10^6 CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica sadrži višak i stoga je važno izvući samo navedeni volumen.

⁺doze od 100×10^6 i 300×10^6 će se suspendirati u jednoj ili više infuzijskih vrećica bez prepunjivanja.

Prijelazna terapija

Prije infuzije, može se razmotriti prijelazna terapija prema izboru liječnika koji propisuje lijek kako bi se smanjilo opterećenje tumorskom masom ili stabilizirala bolest (vidjeti dio 5.1).

Prethodno liječenje (kemoterapija za limfocitnu depleciju)

Režim limfodeplecijske kemoterapije mora se primijeniti prije infuzije lijeka Aucatzyl: fludarabin (FLU) 30 mg/m²/dan intravenski i ciklofosamid (CY) 500 mg/m²/dan intravenski -6. i -5. dana, nakon čega slijedi fludarabin -4. i -3. dana (ukupna doza: FLU 120 mg/m²; CY 1000 mg/m²). Za izmjene doze ciklofosfamida i fludarabina, vidjeti odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za ciklofosamid i fludarabin.

Ponovno liječenje limfodeplecijskom kemoterapijom, u bolesnika koji nisu mogli primiti dozu lijeka Aucatzyl 1. dana kako je planirano, moglo bi se razmotriti ako dođe do kašnjenja doze lijeka Aucatzyl dulje od 10 dana. Limfodeplecijsku kemoterapiju ne smije se ponavljati nakon primjene prve doze lijeka Aucatzyl.

Aucatzyl se daje infuzijom 3 dana (± 1 dan) nakon završetka limfodeplecijske kemoterapije (1. dan), omogućujući minimalno 48-satno ispiranje.

Liječenje lijekom Aucatzyl treba odgoditi u nekim rizičnim skupinama bolesnika (vidjeti dio 4.4). Za upravljanje toksičnostima, može biti potrebna odgoda druge podijeljene doze.

Premedikacija

Kako bi se smanjio rizik od reakcije na infuziju, preporučuje se da se bolesnicima prethodno primijeni paracetamol (1000 mg peroralno) i difenhidramin 12,5 do 25 mg intravenski ili peroralno (ili ekvivalentni lijekovi) otprilike 30 minuta prije infuzije lijeka Aucatzyl.

Ne preporučuje se profilaktička primjena sistemskih kortikosteroida.

Razlozi za odgodu liječenja

Odgoditi liječenje lijekom Aucatzyl ako postoje neriješene ozbiljne nuspojave od prethodnih kemoterapija, ako bolesnik ima tešku interkurentnu infekciju ili ima aktivnu reakciju presatka protiv primatelja. Ako je bolesniku potreban dodatni kisik, Aucatzyl se smije primijeniti infuzijom samo ako se to smatra prikladnim na temelju liječnikove procjene koristi/rizika.

Razlozi za odgodu druge podijeljene doze

Odgode doze ili prekid liječenja mogu biti potrebni nakon prve podijeljene doze radi rješavanja nuspojava kako je opisano u Tablici 1.

Tablica 1: Odgoda ili prekid doze - smjernice namijenjene smanjenju rizika od nuspojava

Nuspojava	Stupanj ^a	Radnje
		Druga podijeljena doza 10. dan ($\pm$ 2 dana)
Sindrom oslobađanja citokina (CRS) nakon prve podijeljene doze	2. stupanj	Razmotriti odgađanje infuzije lijeka Aucatzyl do 21. dana kako bi se omogućilo da se CRS povuče na 1. stupanj ili niži. Ako CRS traje i nakon 21. dana, ne primjenjivati drugu dozu.
	$\geq$ 3. stupanj	Prekinuti liječenje.
Sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava (ICANS) nakon prve podijeljene doze (vidjeti dio 4.4)	1. stupanj	Razmotriti odgađanje infuzije lijeka Aucatzyl do 21. dana kako bi se omogućilo da se ICANS u potpunosti povuče. Ako ICANS traje i nakon 21. dana, ne primjenjivati drugu dozu.
	$\geq$ 2. stupanj	Prekinuti liječenje.
Plućne ili srčane toksičnosti nakon prve podijeljene doze ^{b, c}	$\geq$ 3. stupanj	Prekinuti liječenje.
Teška interkurentna infekcija u vrijeme davanja infuzije lijeka Aucatzyl (može utjecati na prvu i drugu dozu) (vidjeti dio 4.4) ^b	$\geq$ 3. stupanj	Razmotriti odgađanje infuzije lijeka Aucatzyl do 21. dana dok se teška interkurentna infekcija ne smatra kontroliranom. Ako teška interkurentna infekcija traje i nakon 21. dana, ne primjenjivati drugu dozu.
Zahtjev za dodatnim kisikom (može utjecati na prvu i drugu dozu) ^{b, c}	$\geq$ 3. stupanj	Razmotriti odgađanje liječenja lijekom Aucatzyl do 21. dana samo ako se CRS povukao na 1. stupanj ili niži, a ICANS se potpuno povukao. Ako se nuspojava nastavi i nakon 21. dana, ne primjenjivati drugu dozu.
Ostale klinički relevantne nuspojave nakon prve podijeljene doze ^b	$\geq$ 3. stupanj	Razmotriti odgađanje infuzije lijeka Aucatzyl do 21. dana samo ako se CRS povukao na 1. stupanj ili niži, a ICANS se potpuno povukao. Ako se nuspojava nastavi i nakon 21. dana, ne primjenjivati drugu dozu.

-
- ^a Na temelju zajedničkih terminoloških kriterija za štetne događaje (CTCAE) v5.0. 1. stupanj je blag, 2. stupanj je umjeren, 3. stupanj je težak, a 4. stupanj opasan je po život. Prilagođeno iz smjernica za liječenje Nacionalne sveobuhvatne mreže za liječenje raka v2.2024 „Liječenje toksičnosti povezanih s CAR T-stanicama” i konsenzusom ASTCT/ASBMT.
- ^b Nema odgode druge doze za događaje 1. ili 2. stupnja.
- ^c Ako je zasićenost O₂ manja od 92 % zbog zdravstvenih stanja.

Praćenje

Bolesnike je potrebno svakodnevno pratiti 14 dana nakon prve infuzije u pogledu znakova i simptoma potencijalnog CRS-a, sindroma neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS) i drugih toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Učestalost praćenja nakon prvih 14 dana treba provesti prema nahođenju liječnika i nastaviti tijekom najmanje 4 tjedna nakon toga.

Bolesnike treba uputiti da ostanu u neposrednoj blizini kvalificiranog centra za liječenje (unutar 2 sata putovanja) tijekom najmanje 4 tjedna nakon prve infuzije.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika starijih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Aucatzyl u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Aucatzyl je namijenjen samo za autolognu i intravensku primjenu.

Upute za primjenu moraju se strogo slijediti kako bi se smanjile pogreške doziranja.

- Ne smije se koristiti filter za leukodepleciju. Lijek ne smije biti ozračen.
- Planer rasporeda doziranja lijeka Aucatzyl (zajedno s postotkom blasta u koštanoj srži bolesnika i podacima iz RfIC-a) dostavlja se uz RfIC i pomaže u određivanju odgovarajućeg režima doze koji će se primijeniti 1. i 10. dana (± 2 dana). RfIC i Planer rasporeda doziranja nalaze se unutar poklopca kriotransportera.
- Mora se koordinirati vrijeme odmrzavanja, prijenosa i infuzije lijeka Aucatzyl.
- Mora se potvrditi da se identitet bolesnika podudara s identifikatorima bolesnika na infuzijskoj vrećici i RfIC-u. Nemojte primijeniti infuziju ako se informacije na naljepnici o bolesniku ne podudaraju.
- Ukupan broj infuzijskih vrećica koje treba primijeniti također mora biti potvrđen informacijama o bolesniku na RfIC-u, vidjeti dio 6.6.
- Volumen koji treba primijeniti za dozu od 10×10^6 naveden je na RfIC-u. Koristite najmanju potrebnu štrcaljku s Luer-lock vrhom ovisno o volumenu doziranja navedenom na RfIC-u.
- Ako je potrebno više od jedne vrećice, sljedeće se vrećice moraju odmrznuti tek nakon što se prethodna vrećica potpuno primijeni.
- Cjelokupni sadržaj infuzijske vrećice s lijekom Aucatzyl (100×10^6 i 300×10^6) mora se primijeniti infuzijom na sobnoj temperaturi unutar 60 minuta nakon odmrzavanja (brzina infuzije unutar 0,1 do 27 ml/minuta) pomoću gravitacije ili peristaltičke pumpe.

Primjena doze za 10×10^6 CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica (infuzija na bazi štrcaljke)

Dozu stanica 10×10^6 treba primijeniti putem štrcaljke jer je to jedini način za isporuku volumena navedenog na RfIC-u. Povlačenje doze od **10×10^6 stanica** u štrcaljku treba provesti na sljedeći način:

- Pripremite i primijenite Aucatzyl koristeći aseptičnu tehniku noseći rukavice, zaštitnu odjeću i zaštitu za oči kako biste izbjegli potencijalni prijenos zaraznih bolesti.
- Nježno promiješajte sadržaj vrećice kako biste raspršili nakupine staničnog materijala.
- **Volumen koji treba primijeniti za dozu od 10×10^6 naveden je na RfIC-u.**
- Upotrijebite najmanju potrebnu štrcaljku s Luer-lock vrhom (1, 3, 5 ili 10 ml) s Luer-lock šiljkom za vrećicu (ili ekvivalentom) kako biste izvukli volumen naveden na RfIC-u.
 - o **NEMOJTE** koristiti filter za leukodepleciju.
 - o **NEMOJTE** koristiti štrcaljku za miješanje stanica.
- Napunite cijevi otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju prije infuzije.
- Nakon što se Aucatzyl uvuče u štrcaljku, provjerite volumen i primijenite kao intravensku infuziju (sporim potiskom otprilike 0,5 ml/minuta) kroz središnju vensku liniju (ili veliku perifernu vensku pristupnu liniju prikladnu za krvne proizvode).
- Obavite infuziju na sobnoj temperaturi unutar 60 minuta nakon odmrzavanja i isperite cijev s 60 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.
- Sav neiskorišteni dio lijeka Aucatzyl odložite u skladu s lokalnim smjernicama.

Primjena doze za 100×10^6 i/ili 300×10^6 CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica

- Vidjeti RfIC za sljedeće pojedinosti:
 - o Volumen i ukupni broj CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica sadržanih u svakoj infuzijskoj vrećici.
 - o Ovisno o konfiguraciji infuzijske vrećice i opterećenju bolesti bolesnika, doza se može suspendirati u jednoj ili više infuzijskih vrećica koje se primjenjuju 1. ili 10. dana. Vidjeti RfIC i Planer rasporeda doziranja za dozu koju treba primijeniti na određeni dan doziranja i broj vrećica potrebnih za isporuku navedene doze CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica. Ako je potrebno više od jedne vrećice, odmrznite sljedeću vrećicu tek nakon što se prethodna vrećica potpuno primijeni.
- Napunite cijevi otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju prije infuzije.
- Primijenite Aucatzyl intravenskom infuzijom pomoću gravitacije ili peristaltičke pumpe kroz središnju vensku liniju (ili veliku perifernu vensku pristupnu liniju prikladnu za krvne proizvode).
 - o **NEMOJTE** koristiti filter za leukodepleciju.
 - o Moraju se primijeniti aseptične tehnike pri izvođenju venepunkcije (ako je primjenjivo), probijanja priključka i kroz proces primjene stanica.
- Nježno promiješajte sadržaj vrećice tijekom infuzije lijeka Aucatzyl kako biste raspršili nakupine stanica.
- Cjelokupni sadržaj infuzijske vrećice s lijekom Aucatzyl primijenite na sobnoj temperaturi unutar 60 minuta nakon odmrzavanja pomoću gravitacije ili peristaltičke pumpe.
 - o Nakon infuzije cijelog sadržaja infuzijske vrećice, isperite vrećicu s 30 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju, a zatim isperite cijev sa 60 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.
 - o Ponovite korake 1-3 za sve dodatne infuzijske vrećice potrebne za određeni dan doziranja. **NEMOJTE** započeti odmrzavanje sljedeće vrećice dok se ne završi infuzija prethodne vrećice.

Upute o planiranju, pripremi, primjeni, mjerama koje je potrebno poduzeti u slučaju slučajnog izlaganja i zbrinjavanju lijeka Aucatzyl vidjeti u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Potrebno je razmotriti kontraindikacije limfodeplecijske kemoterapije.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Moraju se primjenjivati zahtjevi u pogledu sljedivosti lijekova za naprednu terapiju temeljeni na stanicama. Kako bi se osigurala sljedivost, naziva lijeka, broj serije i ime liječenog bolesnika moraju se čuvati tijekom razdoblja od 30 godina nakon isteka roka valjanosti lijeka.

Autologna primjena

Aucatzyl je namijenjen isključivo za autolognu primjenu i ni u kojem slučaju ne smije se primijeniti drugim bolesnicima. Aucatzyl se ne smije primjenjivati ako informacije na oznakama lijeka i RfIC-u ne odgovaraju identitetu bolesnika.

Općenito

Dostupnost lijeka Aucatzyl mora se potvrditi prije početka režima limfodeplecijske kemoterapije.

Bolesnike treba klinički ponovno procijeniti prije primjene limfodeplecijske kemoterapije i lijeka Aucatzyl kako bi se osiguralo da nema razloga za odgodu terapije.

Potrebno je razmotriti upozorenja i mjere opreza za limfodeplecijsku kemoterapiju.

Razlozi za odgodu ili prekid liječenja

Aucatzyl se ne smije davati bolesnicima s klinički značajnim aktivnim sistemskim infekcijama, u prisutnosti značajnih sigurnosnih problema nakon limfodeplecijske kemoterapije ili bolesnicima kojima je za liječenje njihovog zdravstvenog stanja potreban dodatni kisik (vidjeti dio 4.2).

Sindrom oslobađanja citokina (CRS)

CRS je prijavljen nakon liječenja lijekom Aucatzyl (vidjeti dio 4.8). CRS je vjerojatniji u bolesnika s velikim opterećenjem tumorskom masom. CRS se može pojaviti do 23 dana nakon infuzije. Teške nuspojave prijavljene su nakon infuzije lijeka Aucatzyl. Općenito, CRS nakon liječenja s CAR T-stanicama može biti opasan po život.

Bolesnike treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć ako se znakovi ili simptomi CRS-a pojave u bilo kojem trenutku.

Na prvi znak CRS-a, bolesnika treba pravodobno procijeniti pogledu hospitalizacije i liječenja prema smjernicama iz Tablice 2 i za primjenu potporne skrbi. Treba izbjegavati uporabu mijeloičnih faktora rasta kao što su faktor stimulacije kolonije granulocita (G-CSF) ili faktor stimulacije kolonije makrofaga (GM-CSF) tijekom CRS-a, s obzirom na potencijal pogoršanja simptoma CRS-a.

Bolesnike je potrebno svakodnevno pratiti 14 dana nakon prve infuzije u pogledu znakova i simptoma potencijalnog CRS-a. Najčešće manifestacije CRS-a uključivale su vrućicu, hipotenziju i hipoksiju. Učestalost praćenja nakon prvih 14 dana potrebno je provesti po nahođenju liječnika i nastaviti tijekom najmanje 4 tjedna nakon infuzije (vidjeti dio 4.2).

CRS treba liječiti na temelju kliničke prezentacije bolesnika i u skladu sa smjernicama za ocjenjivanje i liječenje CRS-a navedenim u Tablici 2. Na prvi znak CRS-a, potrebno je uvesti liječenje tocilizumabom ili tocilizumabom i kortikosteroidima.

Osigurajte 24-satni neposredni pristup tocilizumabu za svakog bolesnika prije infuzije lijeka Aucatzyl. U iznimnim slučajevima kada tocilizumab nije dostupan, prije infuzije mora biti dostupna

odgovarajuća zamjenska terapija anti-IL-6 (npr. siltuksimab) za liječenje CRS-a.

Procjenu hemofagocitne limfohistiocitoze (HLH) / sindroma aktivacije makrofaga (engl. *macrophage activation syndrome*, MAS) potrebno je razmotriti u bolesnika s teškim CRS-om ili CRS-om bez odgovora na liječenje.

Prije početka druge podijeljene infuzije/doze treba osigurati povlačenje bilo kojeg trenutnog stupnja > 2 CRS-a na 1. stupanj ili niži.

Tablica 2: Smjernice za ocjenjivanje i liječenje CRS-a

Stupanj CRS-a ^a	Anti-IL-6 terapija ^b	Kortikosteroidi ^c
1. stupanj Vrućica ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).	Za produljeni CRS (> 3 dana) u bolesnika ili bolesnike sa značajnim simptomima, komorbiditetima i/ili starije osobe, primijeniti 1 dozu tocilizumaba 8 mg/kg intravenski tijekom 1 sata (ne smije se premašiti 800 mg).	N/P
2. stupanj Vrućica s hipotenzijom koja ne zahtijeva vazopresore, i/ili, hipoksija koja zahtijeva nazalnu kanilu niskog protoka ili <i>blow-by</i> .	Tocilizumab 8 mg/kg intravenski tijekom 1 sata (ne smije se premašiti 800 mg/doza). Ponoviti tocilizumab ako nema poboljšanja; ne više od 3 doze u 24 sata - s maksimalno ukupno 4 doze. Ako nema odgovora na liječenje tocilizumabom $\pm$ kortikosteroidima, može se dodati siltuksimab.	Za trajnu refraktornu hipotenziju nakon 1-2 doze terapije anti-IL-6: Razmotriti deksametazon 10 mg intravenski svakih 12-24 sata.
3. stupanj Vrućica s hipotenzijom koja zahtijeva vazopresor sa ili bez vazopresina, i/ili hipoksija koja zahtijeva kisik putem nazalne kanile visokog protoka, maske za lice, „ <i>non-rebreather</i> ” maske ili maske Venturi.	Tocilizumab prema stupnju 2 ^c , ako maksimalna doza nije postignuta unutar 24-satnog razdoblja.	Deksametazon 10 mg intravenski svakih 6-12 sati. Ako je refraktorno, liječiti kao 4. stupanj.
4. stupanj Vrućica s hipotenzijom koja zahtijeva više vazopresora (isključujući vazopresin), i/ili hipoksija koja zahtijeva pozitivan tlak (npr. CPAP, BiPAP, intubaciju i mehaničku ventilaciju).	Tocilizumab prema stupnju 2 ^c , ako maksimalna doza nije postignuta unutar 24-satnog razdoblja.	Deksametazon 10 mg intravenski svakih 6 sati. Ako je refraktorno, razmotriti 3 doze metilprednizolona od 1000 mg intravenski. Ako je refraktorno, razmotriti doziranje svakih 12 sati.

BiPAP = dvorazinski pozitivni tlak dišnih putova (engl. *bilevel positive airway pressure*);

CPAP = kontinuirani pozitivni tlak dišnih putova (engl. *continuous positive airway pressure*);

CRS = sindrom oslobađanja citokina; CTCAE = Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje;

IL = interleukin; N/P = nije primjenjivo; NCI = Nacionalni institut za rak (engl. *National Cancer Institute*).

^a Na temelju ocjene prema konsenzusu ASTCT/ASBMT = *American Society for Transplantation and Cellular Therapy/American Society for Blood and Marrow Transplantation* i NCI CTCAE

- verzija 5.0.
- ^b Vidjeti informacije o propisivanju za svaki lijek.
- ^c Nakon svake doze, procijeniti potrebu za sljedećim doziranjem.

Sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava (ICANS)

Teške, po život opasne ili smrtonosne neurološke nuspojave, također poznate kao ICANS, opažene su u bolesnika liječenih lijekom Aucatzyl (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih znakova i simptoma ICANS-a te ih je potrebno savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako se znakovi ili simptomi neurotoksičnosti pojave u bilo kojem trenutku. Prolazni neurološki simptomi mogu biti heterogeni i uključivati encefalopatiju, afaziju, letargiju, glavobolju, tremor, ataksiju, poremećaj spavanja, anksioznost, agitaciju i znakove psihoze. Ozbiljne reakcije uključuju napadaje i smanjenu razinu svijesti.

Potrebno je isključiti druge uzroke neuroloških znakova ili simptoma. Primijeniti oprez pri propisivanju lijekova koji mogu uzrokovati depresiju središnjeg živčanog sustava (SŽS), osim terapije antikonvulzivima kojom treba upravljati u skladu s ICANS-om u Tablici 3. Potrebno je provesti elektroencefalografiju (EEG) za aktivnost napadaja za neurotoksičnost ≥ 2 . stupnja.

Ako se sumnja na istodobni CRS tijekom događaja ICANS-a, treba primijeniti sljedeća liječenja:

- Kortikosteroidi prema agresivnijoj intervenciji na temelju stupnjeva CRS-a i ICANS-a u Tablici 2 i Tablici 3.
- Tocilizumab prema stupnju CRS-a u Tablici 2.
- Liječenje protiv napadaja prema ICANS-u u Tablici 3.

Ako se sumnja na ICANS, treba provesti neurološku procjenu i ocjenjivanje najmanje dva puta dnevno kako bi se uključila kognitivna procjena i motorička slabost. Potrebno je osigurati neurološko savjetovanje na prvi znak neurotoksičnosti, kao i snimanje MR-om sa i bez kontrasta (ili CT mozga ako MR nije izvediv) za neurotoksičnost ≥ 2 . stupnja.

Ako se sumnja na ICANS, zbrinuti u skladu s preporukama iz Tablice 3. Intravenska hidratacija preporučuje se u bolesnika kao mjera opreza zbog aspiracije. Pružite potpurnu terapiju intenzivnom skrbi za teške ili po život opasne neurološke toksičnosti.

Potrebno je osigurati odgovarajuće terapijsko liječenje, a prije početka druge podijeljene infuzije/doze potrebno je osigurati rješavanje bilo kojeg trenutnog stupnja > 1 ICANS-a (vidjeti dio 4.2).

Tablica 3: Smjernice za ocjenjivanje i liječenje nuspojava ICANS-a (svi stupnjevi)

ICANS stupanj ^a	Istodobni CRS	Nema istodobnog CRS-a
1. stupanj ICE rezultat ^b : 7-9 bez smanjene razine svijesti.	Tocilizumab 8 mg/kg intravenski tijekom 1 sata (ne smije premašiti 800 mg). ^c	• Potporna skrb.
2. stupanj ICE rezultat ^b : 3-6 i/ili blaga somnolencija s buđenjem na glasovni podražaj.	Tocilizumab prema stupnju 1 ^c , Dodatno liječenje, vidjeti stupac „Nema istodobnog CRS-a”. Razmotriti prijenos bolesnika u jedinicu intenzivne skrbi	• Potporna skrb. • 1 doza deksametazona 10 mg intravenski i ponovno procijeniti. Može se ponavljati svakih 6-12 sati ako nema poboljšanja. • Razmotriti liječenje protiv napadaja (npr. levetiracetam) za profilaksu napadaja.

	ako je neurotoksičnost povezana s CRS-om ≥ 2 . stupnja.	
3. stupanj ICE rezultat ^b : 0-2 i/ili smanjena razina svijesti uz buđenje samo na taktilne podražaje i/ili bilo koji klinički napadaj, žarišni ili generalizirani, koji se brzo povuče ili nekonvulzivni napadaj na EEG-u koji se povuče uz intervenciju. i/ili fokalni ili lokalni edem na neurološkom snimanju.	Tocilizumab prema stupnju 1. ^c Dodatno liječenje, vidjeti stupac „Nema istodobnog CRS-a”.	• Preporučuje se njega u jedinici intenzivne skrbi. • Deksametazon 10 mg intravenski svakih 6 sati ili metilprednizolon, 1 mg/kg intravenski svakih 12 sati. • Razmotriti ponovno neurološko snimanje (CT ili MR) svaka 2-3 dana ako bolesnik ima trajnu neurotoksičnost ≥ 3. stupnja. • Razmotriti liječenje protiv napadaja (npr. levetiracetam) za profilaksu napadaja.
4. stupanj ICE rezultat ^b : 0 (bolesnik se ne može probuditi i ne može obaviti ICE) i/ili stupor ili koma i/ili po život opasni produljeni napadaj (≥ 5 minuta) ili ponavljajući klinički ili električni napadaji bez povratka na početnu vrijednost između i/ili difuzni cerebralni edem na neurološkom snimanju, decerebrirano ili dekortikarno držanje ili papiloedem, paraliza VI. kranijalnog živca ili Cushingova trijada.	Tocilizumab prema stupnju 1 ^c , Dodatno liječenje, vidjeti stupac „Nema istodobnog CRS-a”.	• Liječenje u jedinici intenzivne skrbi, razmotriti mehaničku ventilaciju za zaštitu dišnih putova. • Visoke doze steroida. • Razmotriti ponovno neurološko snimanje (CT ili MR) svaka 2-3 dana ako bolesnik ima trajnu neurotoksičnost ≥ 3. stupnja. • Liječiti konvulzivni status epilepticus prema smjernicama ustanove.

ASTCT = Američko društvo za transplantaciju i staničnu terapiju (engl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*); ASBMT = Američko društvo za transplantaciju krvi i srži (engl. *American Society for Blood and Marrow Transplantation*); CAT = kimerni antigenski receptor; CRS = sindrom oslobađanja citokina; CT = računalna tomografija; ICE = encefalopatija povezana s efektorskim stanicama imunskog sustava (engl. *immune effector cell-associated encephalopathy*); EEG = elektroencefalogram; ICANS = sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava; IL = interleukin; MR = magnetska rezonanca; NCCN = Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak (engl. *National Comprehensive Cancer Network*).

^a Prilagođeno iz ASTCT/ASBMT ICANS konsenzusa i NCCN smjernica v1.2025 o liječenju toksičnosti povezanih s CAR T-stanicama. Stupanj ICANS-a određuje se najtežim događajem (ICE rezultat, razina svijesti, napadaj, motorički nalazi, povišeni intrakranijalni tlak / cerebralni edem) koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku.

^b Smanjena razina svijesti ne bi se trebala moći pripisati nijednom drugom uzroku (npr. nema

sedirajućih lijekova).

- ^c Po potrebi, ponoviti tocilizumab svakih 8 sati ako ne reagira na i.v. tekućine ili povećavanje dodatnog kisika. Ograničiti na najviše 3 doze u 24-satnom razdoblju; maksimalno ukupno 4 doze. U slučaju nedostupnosti tocilizumaba mora se primijeniti odgovarajuća zamjenska terapija anti-IL-6 (npr. siltuksimab).

Produljene citopenije

U ispitivanju FELIX, produžene citopenije 3. stupnja ili višeg nakon infuzije lijeka Aucatzyll pojavile su se vrlo često i uključivale su trombocitopeniju i neutropeniju (vidjeti dio 4.8). Bolesnici mogu pokazivati citopenije tijekom nekoliko tjedana nakon limfodeplecijske kemoterapije i infuzije lijeka Aucatzyll. Većina bolesnika koji su doživjeli citopenije 3. stupnja u 1. mjesecu nakon liječenja lijekom Aucatzyll prešla je na 2. stupanj ili niži u 3. mjesecu.

Nakon infuzije lijeka Aucatzyll, potrebno je pratiti krvnu sliku bolesnika. Produljene citopenije treba liječiti u skladu sa smjernicama ustanove.

Teške infekcije

Aucatzyll se ne smije primjenjivati u bolesnika s klinički značajnim aktivnim sistemskim infekcijama. Bolesnike je potrebno pratiti u pogledu znakova i simptoma infekcije prije, tijekom i nakon infuzije lijeka Aucatzyll i liječiti na odgovarajući način. Potrebno je osigurati odgovarajuće profilaktičko i terapijsko liječenje infekcija (vidjeti dio 4.2) te je prije početka primjene druge doze potrebno osigurati potpun oporavak od teške interkurentne infekcije.

Teške infekcije, uključujući infekcije opasne po život ili smrtonosne, pojavile su se u bolesnika nakon primanja lijeka Aucatzyll. Febrilna neutropenija 3. stupnja ili višeg opažena je u bolesnika nakon infuzije lijeka Aucatzyll (vidjeti dio 4.8) i može biti istodobna s CRS-om. U slučaju febrilne neutropenije, infekciju treba procijeniti i liječiti antibioticima širokog spektra, tekućinama i drugom potpornom skrbi kako je medicinski indicirano.

U imunosuprimiranih bolesnika prijavljene su oportunističke infekcije, opasne po život i smrtonosne, uključujući diseminirane gljivične infekcije i reaktivaciju virusa (npr. HHV-6). Potrebno je razmotriti mogućnost tih infekcija u bolesnika s neurološkim događajima i provesti odgovarajuće dijagnostičke procjene.

Reaktivacija virusa

Reaktivacija virusa, npr. reaktivacija HBV-a, može se dogoditi u bolesnika liječenih lijekovima usmjerenima protiv B-stanica i može rezultirati fulminantnim hepatitisom, zatajenjem jetre i smrću.

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija je uzrokovana aplazijom B stanica i uočena je kao posljedica deplecije normalnih B stanica terapijom CD19 CAR T. Hipogamaglobulinemija je prijavljena u bolesnika liječenih lijekom Aucatzyll (vidjeti dio 4.8).

Hipogamaglobulinemija predisponira bolesnike da postanu osjetljiviji na infekcije. Razine imunoglobulina treba pratiti nakon liječenja lijekom Aucatzyll i liječiti prema smjernicama ustanove, uključujući mjere opreza pri infekcijama, antibiotike ili antivirusnu profilaksu i zamjenu imunoglobulina.

Hemofagocitna limfohistiocitoza i sindrom aktivacije makrofaga

HLH/MAS sindrom prijavljen je nakon liječenja lijekom Aucatzyll (vidjeti dio 4.8). Liječenje treba primijeniti prema standardima ustanove.

Prethodna transplantacija matičnih stanica (GvHD)

Ne preporučuje se da bolesnici prime Aucatzyl unutar 3 mjeseca od podvrgavanja alogenoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) zbog rizika od pogoršanja reakcije presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GvHD) s lijekom Aucatzyl.

Leukaferezu za proizvodnju lijeka Aucatzyl treba provesti najmanje 3 mjeseca nakon alogenog HSCT-a.

Sekundarne zloćudne bolesti uključujući one T-staničnog podrijetla

Bolesnici liječeni lijekom Aucatzyl mogu razviti sekundarne zloćudne bolesti. Zloćudne bolesti T-stanica prijavljene su nakon liječenja hematoloških zloćudnih bolesti terapijom CAR T-stanicama usmjerenom na BCMA ili CD19. Zloćudne bolesti T-stanica, uključujući CAR-pozitivne zloćudne bolesti, prijavljene su unutar nekoliko tjedana i do nekoliko godina nakon primjene terapije CAR T-stanicama usmjerene na CD19 ili BCMA. Dogodili su se smrtni ishodi.

Bolesnike treba pratiti doživotno u pogledu znakova sekundarnih zloćudnih bolesti. U slučaju nastanka sekundarne zloćudne bolesti, potrebno je kontaktirati tvrtku kako bi se dobile upute za prikupljanje uzoraka bolesnika za testiranje.

Sindrom lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS)

TLS, koji može biti težak, zabilježen je u ispitivanju FELIX. Kako bi se smanjio rizik od TLS-a, bolesnici s velikim opterećenjem tumorskom masom trebaju primiti profilaksu za TLS prema standardnim smjernicama prije infuzije lijeka Aucatzyl. Znakovi i simptomi TLS-a nakon infuzija lijeka Aucatzyl moraju se pratiti, a događaji se moraju liječiti u skladu sa standardnim smjernicama.

Reakcije preosjetljivosti

Ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksu, mogu se pojaviti s lijekom Aucatzyl zbog DMSO-a.

Prijenos uzročnika infekcije

Iako se lijeku Aucatzyl ispituje sterilnost i prisutnost mikoplazmi, postoji rizik od prijenosa uzročnika infekcije. Stoga zdravstveni radnici koji primjenjuju Aucatzyl moraju pratiti bolesnike kako bi uočili znakove i simptome infekcija nakon liječenja i prema potrebi liječiti ih na odgovarajući način.

Interferencija s virološkim testiranjem

Zbog ograničenog broja i kratkih sekvenci identičnih genetskih informacija između lentivirusnog vektora koji se koristi za proizvodnju lijeka Aucatzyl i HIV-a, neki komercijalni testovi za otkrivanje nukleinske kiseline virusa HIV-a mogu dati lažno pozitivan rezultat.

Serološko ispitivanje

Probir na HBV, HCV, HIV i druge uzročnike infekcija mora se provesti u skladu s kliničkim smjernicama prije prikupljanja stanica za proizvodnju (vidjeti dio 4.2). Materijal leukaferaze od bolesnika s aktivnom HIV, aktivnom HBV ili aktivnom HCV infekcijom neće biti prihvaćen za proizvodnju.

Doniranje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici na terapiji lijekom Aucatzyl ne smiju donirati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju. Te informacije navedene su u kartici za bolesnika, koja se mora dati bolesniku nakon liječenja.

Aktivni limfom SŽS-a

Postoji ograničeno iskustvo s primjenom ovog lijeka u bolesnika s aktivnim limfomom SŽS-a, definiranim kao metastaze na mozgu koje su potvrđene snimanjem. Asimptomatski bolesnici s maksimalnom bolešću CNS-2 (definirano kao bijele krvne stanice $< 5/\mu\text{l}$ u cerebralnoj spinalnoj tekućini s prisutnošću limfoblasta) bez klinički očitih neuroloških promjena liječeni su lijekom Aucatzyl, međutim, podaci su ograničeni u ovoj populaciji. Stoga, u tim populacijama nije utvrđen omjer koristi i rizika lijeka Aucatzyl.

Istodobna bolest

Bolesnici s poviješću ili aktivnim poremećajem SŽS-a ili neadekvatnom funkcijom bubrega, jetre, pluća ili srca isključeni su iz ispitivanja. Ti će bolesnici vjerojatno biti osjetljiviji na posljedice nuspojava opisanih u nastavku i zahtijevaju posebnu pažnju.

Prethodno liječenje anti-CD19 terapijom

Aucatzyl se ne preporučuje ako bolesnik ima CD19-negativnu bolest ili nepotvrđeni status CD19.

Dugoročno praćenje

Očekuje se da će bolesnici biti uključeni u ispitivanje dugoročnog praćenja ili registar kako bi se bolje razumjela dugoročna sigurnost i učinkovitost lijeka Aucatzyl.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 1131 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po ciljanoj dozi, što odgovara 57 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Sadržaj kalija

Ovaj lijek sadrži 39 mg kalija po ciljanoj dozi, što odgovara 1 % minimalnog dnevnog unosa od 3,51 g kalija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Profilaktička primjena sistemskih kortikosteroida može ometati aktivnost lijeka Aucatzyl. Stoga se ne preporučuje profilaktička primjena sistemskih kortikosteroida prije infuzije (vidjeti dio 4.2).

Primjena tocilizumaba ili kortikosteroida za liječenje CRS-a i ICANS-a nije utjecala na stopu ili opseg ekspanzije i persistenciju.

Živa cjepiva

Sigurnost imunizacije živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon terapije lijekom Aucatzyl nije bila ispitivana. Kao mjera opreza, cijepljenje živim cjepivima ne preporučuje se tijekom najmanje 6 tjedana prije početka kemoterapije za limfocitnu depleciju, tijekom terapije lijekom Aucatzyl i do imunološkog oporavka nakon liječenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija kod muškaraca i žena

Prije početka liječenja lijekom Aucatzyl potrebno je provjeriti status trudnoće žena u reproduktivnoj dobi. Aucatzyl se ne preporučuje ženama u reproduktivnoj dobi koje ne koriste kontracepciju.

Vidjeti informacije o propisivanju limfodeplecijske terapije za informacije o potrebi učinkovite kontracepcije u bolesnika koji primaju limfodeplecijsku kemoterapiju.

Nema dovoljno podataka o izloženosti kako bi se pružila preporuka o trajanju kontracepcije nakon liječenja lijekom Aucatzyl.

Trudnoća

Podaci o primjeni obekaptagen autoleucela u trudnica su ograničeni. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti na životinjama s lijekom Aucatzyl kako bi se procijenilo može li uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje trudnicama (vidjeti dio 5.3).

Nije poznato ima li obekaptagen autoleucel potencijal da se prenese na fetus. Na temelju mehanizma djelovanja, ako transducirane stanice prelaze posteljicu, mogu uzrokovati toksičnost za fetus, uključujući limfocitopeniju B stanica. Stoga se Aucatzyl ne preporučuje ženama koje su trudne. Trudnice treba savjetovati o potencijalnim rizicima za fetus.

O trudnoći nakon terapije lijekom Aucatzyl mora se razgovarati s liječnikom koji provodi liječenje.

Potrebno je razmotriti procjenu razina imunoglobulina i B stanica u novorođenčadi majki liječenih lijekom Aucatzyl.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se stanice obekaptagen autoleucela u majčino mlijeko ili se prenose na dojenče. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Liječnik mora savjetovati žene koje doje o potencijalnom riziku za dojenče.

Plodnost

Nema kliničkih podataka o utjecaju lijeka Aucatzyl na plodnost. Učinci na plodnost mužjaka i ženki nisu procijenjeni u ispitivanjima na životinjama.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Aucatzyl značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zbog mogućnosti neuroloških događaja, uključujući izmijenjeni mentalni status ili napadaje, bolesnici se trebaju suzdržati od upravljanja vozilima ili rukovanja teškim ili potencijalno opasnim strojevima do najmanje 8 tjedana nakon infuzije ili dok liječnik koji provodi liječenje ne izliječi neurološki događaj.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nelaboratorijske nuspojave bilo kojeg stupnja uključivale su CRS (68,5 %), infekcije - uzročnik nije naveden (44,9 %), bol u mišićima i kostima (31,5 %), pireksiju (29,1 %), bol (27,6 %), mučninu (26,0 %), proljev (25,2 %), glavobolju (23,6 %), umor (22,0 %) i krvarenje (21,3 %).

Najčešće nelaboratorijske nuspojave 3. stupnja ili višeg bile su infekcije - uzročnik nije naveden (24,4 %), febrilna neutropenija (23,6 %), virusne infekcije (13,4 %) i bakterijski infektivni poremećaji (11,0 %).

Najčešće ozbiljne nuspojave bilo kojeg stupnja uključivale su infekcije - uzročnik nije naveden (20,5 %), febrilnu neutropeniju (13,4 %), ICANS (9,4 %), CRS (7,9 %), sepsu (7,9 %) i pireksiju (7,1 %).

Najčešće abnormalnosti laboratorijskih nalaza 3. ili 4. stupnja uključivale su neutropeniju (98,4 %), smanjen broj leukocita (97,6 %), smanjen broj limfocita (95,3 %), trombocitopeniju (77,2 %) i anemiju (65,4 %).

Limfodeplecijska kemoterapija prije primjene lijeka Aucatzyl također doprinosi laboratorijskim abnormalnostima.

Tablični popis nuspojava

Tablica 4 sažeto prikazuje nuspojave kod ukupno 127 bolesnika izloženih lijeku Aucatzyl u ispitivanju FELIX faze Ib i faze II. Te su reakcije predstavljene prema klasifikaciji organskih sustava MedDRA i prema učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$) i često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Unutar svakog grupiranja prema učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom smanjenja ozbiljnosti.

Tablica 4: Nuspojave lijeka identificirane s lijekom Aucatzyl

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije		
	Vrlo često	Infekcije – uzročnik nije naveden Bakterijski infektivni poremećaji COVID-19 Virusni infektivni poremećaji osim bolesti COVID-19 Gljivični infektivni poremećaji Sepsa
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
	Vrlo često	Neutropenija ^a Leukopenija ^a Limfopenija ^a Trombocitopenija ^a Anemija ^a Febrilna neutropenija Koagulopatija
Poremećaji imunološkog sustava		
	Vrlo često	Sindrom oslobađanja citokina
	Često	Hipogamaglobulinemija Hemofagocitna limfohistiocitoza Reakcija presatka protiv primatelja
Poremećaji metabolizma i prehrane		
	Vrlo često	Smanjen apetit
Psihijatrijski poremećaji		
	Često	Delirij ^b
Poremećaji živčanog sustava		
	Vrlo često	Glavobolja Sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava Encefalopatija ^c Omaglica
	Često	Tremor

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Srčani poremećaji		
	Vrlo često	Tahikardija
	Često	Aritmija Zatajenje srca Palpitacije
Krvožilni poremećaji		
	Vrlo često	Hipotenzija Krvarenje
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
	Vrlo često	Kašalj
Poremećaji probavnog sustava		
	Vrlo često	Mučnina Proljev Povraćanje Bol u abdomenu Zatvor
	Često	Stomatitis
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
	Vrlo često	Osip
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
	Vrlo često	Bol u mišićima i kostima
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
	Vrlo često	Pireksija Bol Umor Edem
	Često	Zimica
Pretrage		
	Vrlo često	Povišena alanin aminotransferaza ^a Smanjena tjelesna težina Hiperferitinemija Povišena aspartat aminotransferaza ^a
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		
	Često	Reakcija povezana s infuzijom

^a Učestalost se temelji na laboratorijskim parametrima 3. stupnja ili višeg.

^b Delirij uključuje agitaciju, delirij, dezorijentaciju, halucinaciju, razdražljivost.

^c Encefalopatija uključuje afaziju, kognitivni poremećaj, stanje konfuzije, smanjenu razinu svijesti, poremećaj pažnje, dizatriju, disgrafiju, encefalopatiju, letargiju, oštećenje pamćenja, promjene mentalnog statusa, sindrom reverzibilne posteriorne encefalopatije, somnolenciju.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom oslobađanja citokina

CRS je prijavljen u 68,5 % bolesnika, uključujući CRS 3. stupnja u 2,4 % bolesnika. Medijan vremena do nastupa CRS-a bilo kojeg stupnja iznosio je 8 dana nakon prve infuzije (raspon: 1-23 dana) s medijanom trajanja od 5 dana (raspon: 1-21 dan).

U ispitivanju FELIX, 80 % bolesnika koji su imali CRS imalo je ≥ 5 % blasta u koštanoj srži u vrijeme limfodeplecije, pri čemu je 39 % bolesnika imalo > 75 % blasta u koštanoj srži. Najčešće manifestacije CRS-a među bolesnicima koji su doživjeli CRS uključivale su vrućicu (68,5 %), hipotenziju (25,2 %) i hipoksiju (11,8 %).

Većina bolesnika doživjela je CRS nakon prve, ali prije druge infuzije lijeka Aucatzyl. Od 87 bolesnika koji su imali CRS, za 64,3 % CRS se pojavio nakon prve, ali prije druge infuzije lijeka Aucatzyl s medijanom vremena do nastupa od 6 dana (raspon: 3-9 dana). Medijan vremena do nastupa nakon druge infuzije iznosio je 2 dana (raspon: 1-2 dana). Primarno liječenje CRS-a bilo je tocilizumab (75,9 %), a bolesnici su također primali kortikosteroide (22,9 %) i druge terapije protiv citokina (13,8 %), vidjeti dio 4.4.

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) / sindrom aktivacije makrofaga (MAS)

HLH/MAS, uključujući teške i po život opasne reakcije, mogu se pojaviti nakon liječenja lijekom Aucatzyl. HLH/MAS je prijavljen u 1,6 % bolesnika i uključivao je događaje 3. i 4. stupnja s vremenom početka 22. odnosno 41. dana. Jedan bolesnik imao je istodobni ICANS događaj nakon infuzije lijeka Aucatzyl (vidjeti dio 4.4).

Sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava

ICANS je prijavljen u 29 bolesnika (22,8 %). U 9 bolesnika (7,1 %), pojavio se ≥ 3 . stupanj ICANS-a nakon liječenja lijekom Aucatzyl. Jedan bolesnik (1,1 %) doživio je ICANS 4. stupnja. Najčešći simptomi uključivali su stanje konfuzije (9,4%) i tremor (4,7%).

U ispitivanju FELIX, većina bolesnika koji su doživjeli ICANS (89,7%) i svi bolesnici koji su doživjeli ≥ 3 . stupanj ICANS-a imali su > 5 % blasta u svojoj koštanoj srži u vrijeme limfodeplecijske terapije. Među bolesnicima koji su doživjeli ≥ 3 . stupanj ICANS-a, 5 bolesnika imalo je > 75 % blasta u svojoj koštanoj srži.

Medijan vremena do nastupa događaja ICANS-a bio je 12 dana (raspon: 1-31 dan) s medijanom trajanja od 8 dana (raspon: 1-53 dana). Medijan vremena do nastupa događaja ICANS-a nakon prve infuzije i prije druge infuzije bio je 8 dana (raspon: 1-10 dana) i 6,5 dana (raspon: 2-22 dana) nakon druge infuzije. Do pojave ICANS-a nakon druge infuzije došlo je u većine bolesnika (62,1 %).

Dvadeset i četiri bolesnika primila su liječenje za ICANS. Svi liječeni bolesnici primali su visoke doze kortikosteroida, a 12 bolesnika profilaktički je primalo antiepileptike (vidjeti dio 4.4).

Produljena citopenija

U skupini ispitanika za procjenu sigurnosti (N=127), medijan vremena od dana infuzije lijeka Aucatzyl do oporavka neutrofila na $\geq 0,5 \times 10^9/l$ i $\geq 1 \times 10^9/l$ (na temelju broja prilikom probira) iznosio je 0,8 mjeseci, odnosno 1,9 mjeseci.

U 68,5 % bolesnika opažena je citopenija ≥ 3 . stupnja u 1. mjesecu nakon infuzije, a uključivala je neutropeniju (57,5 %) i trombocitopeniju (52,0 %). Citopenije 3. ili višeg stupnja u 3. mjesecu nakon infuzije lijeka Aucatzyl opažene su u 21,3 % bolesnika, a uključivale su neutropeniju (13,4 %) i trombocitopeniju (13,4 %) (vidjeti dio 4.4).

Infekcije

Infekcije nakon infuzije lijeka Aucatzyl (svih stupnjeva) pojavile su se u 70,9 % bolesnika. Infekcije 3. ili 4. stupnja koje nisu bile COVID-19 pojavile su se u 44,9 % bolesnika, uključujući navedene uzročnike (24,4 %), bakterijske (11,0 %), sepsu (10,2 %), virusne (5,5 %) i gljivične (4,7 %).

Smrtonosne infekcije nenavedenog uzročnika prijavljene su u 0,8 % bolesnika. Smrtonosna sepsa pojavila se u 3,9 % bolesnika.

Febrilna neutropenija 3. ili višeg stupnja opažena je u 23,6 % bolesnika nakon infuzije lijeka Aucatzyl i može biti istodobna s CRS-om (vidjeti dio 4.4).

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija je prijavljena u 9,4% bolesnika liječenih lijekom Aucatzyl uključujući 2 slučaja (1,6 %) hipogamaglobulinemije 3. stupnja (vidjeti dio 4.4).

Imunogenost

Humoralna imunogenost lijeka Aucatzyl mjerena je pomoću testa za otkrivanje protutijela protiv lijeka Aucatzyl. U ispitivanju FELIX, 8,7 % bolesnika imalo je pozitivan nalaz na anti-CD19 CAR protutijela prije infuzije. Anti-CD19 CAR protutijela inducirana liječenjem otkrivena su u 1,6 % bolesnika. Nema dokaza da prisutnost postojećih ili postinfuzijskih anti-CD19 CAR protutijela utječe na učinkovitost, sigurnost, početnu ekspanziju i persistenciju lijeka Aucatzyl.

Stanična imunogenost lijeka Aucatzyl mjerena je enzimsko-imunosorbentnim testom za otkrivanje odgovora T-stanica, izmjerenog proizvodnjom interferona gama (IFN- γ) do pune duljine anti-CD19 CAR. Samo je 3,1 % (3/96) bolesnika bilo pozitivno na očitavanju stanične imunogenosti (IFN- γ) nakon infuzije. Nema dokaza da stanična imunogenost utječe na kinetiku početne ekspanzije i persistenciju lijeka Aucatzyl, ili na sigurnost ili učinkovitost lijeka Aucatzyl.

Sekundarne zloćudne bolesti

Zabilježeni su slučajevi sljedećih nuspojava nakon liječenja drugim CAR T-staničnim lijekovima, koji se također mogu pojaviti nakon liječenja lijekom Aucatzyl: sekundarna zloćudna bolest T-staničnog podrijetla.

Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Tijekom kliničkih ispitivanja opažene su pojave predoziranja pri primjeni prve doze u 3,9 % bolesnika. Svih 5 bolesnika imalo je veliko opterećenje tumorskom masom i trebala su primiti prvu dozu od 10×10^6 , ali su primila višu dozu između 68 i 103×10^6 CAR T-stanica. CRS, ICANS i HLH, uključujući teške događaje, opaženi su u bolesnika koji su doživjeli predoziranje. U slučaju sumnje na predoziranje, sve nuspojave treba liječiti u skladu s priloženim smjernicama (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični lijekovi, antineoplastična stanična i genska terapija, ATK oznaka: L01XL12.

Mehanizam djelovanja

Obekaptagen autoleucel autologna je imunoterapija koja se sastoji od bolesnikovih vlastitih T-stanica izmijenjenih tako da ekspimiraju CAR koji prepoznaje CD19 na ciljanim stanicama putem domene vezanja mišjeg CAT13.1E10 hibridoma (CAT). Interakcija anti-CD19 (CAT) CAR-pozitivnih T-stanica s ciljanim stanicama koje ekspimiraju CD19, poput stanica raka i normalnih B-stanica, dovodi do aktivacije anti-CD19 (CAT) CAR-pozitivnih T-stanica i nizvodne signalizacije putem domene CD3-zeta. Proliferacija i persistencija anti-CD19 (CAT) CAR-pozitivnih T-stanica nakon

aktivacije pojačani su prisutnošću kostimulacijske domene 4-1BB. To povezivanje s CD19 rezultira antitumorskom aktivnošću i ubijanjem ciljanih stanica koje eksprimiraju CD19.

Ispitivanja pokazuju da obekaptagen autoleucel ima brzu stopu odvajanja svoje domene vezanja CD19 od $3,1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$.

Farmakodinamički učinci

Serumske razine citokina kao što su IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ i faktori stimulacije granulocitno-makrofagnih kolonija procijenjene su prije i do 3 mjeseca nakon infuzije obekaptagen autoleucela. Vršno povišenje citokina u plazmi uočeno je 28. dana nakon infuzije obekaptagen autoleucela, a razine su se vratile na početnu vrijednost do 3. mjeseca.

Zbog ciljanog učinka obekaptagen autoleucela, očekuje se razdoblje aplazije B stanica.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost obekaptagen autoleucela temelji se na rezultatima ispitivanja FELIX (EU CT broj 2024-512903-38-00), otvorenog, multicentričnog ispitivanja faze Ib/II obekaptagen autoleucela s jednom skupinom u odraslih bolesnika s r/r B ALL-om.

Primarni ishod kohorte IIA bila je ukupna stopa potpune remisije definirana kao udio bolesnika koji su postigli potpunu remisiju (engl. *complete remission*, CR) ili potpunu remisiju s nepotpunim hematološkim oporavkom (CRi) prema procjeni Neovisnog povjerenstva za pregled odgovora (engl. *Independent Response Review Committee*, IRRC), a sekundarni ishodi uključivali su trajanje remisije (engl. *duration of remission*, DOR), stopu potpune remisije (engl. *complete remission rate*, CRR) i udio bolesnika koji su postigli negativan odgovor na minimalnu ostatnu bolest (engl. *minimal residual disease*, MRD).

Bolesnici u pivotalnom ispitivanju bili su odrasle osobe (≥ 18 godina) s r/r CD19+ B ALL-om, prisutnošću ≥ 5 % blasta u koštanoj srži pri probiru i potvrđenom ekspresijom CD19 nakon terapije blinatumomabom. Relapsni ili refraktorni status definiran je na sljedeći način: primarna refraktorna bolest, prvi relaps nakon remisije koja traje ≤ 12 mjeseci, r/r akutna limfoblastična leukemija (ALL) nakon 2 ili više prethodnih linija sistemske terapije ili r/r ALL najmanje više od 3 mjeseca nakon alogenog HSCT-a. Bolesnici s ALL-om pozitivnim na Philadelphia kromosom bili su podobni ako nisu podnosili ili su imali neuspješne 2 linije bilo kojeg inhibitora tirozin kinaze (TKI) ili jednu liniju druge generacije TKI-a ili ako je terapija TKI-em bila kontraindicirana. Isključeni su bolesnici s prethodnom terapijom koja cilja na CD19 koja nije blinatumomab. Liječenje se sastojalo od limfodeplecijske kemoterapije nakon koje je slijedio obekaptagen autoleucel kao infuzija podijeljene doze s ukupnom ciljanom dozom od 410×10^6 CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica (vidjeti dio 4.2).

U pivotalnoj kohorti IIA, 113 bolesnika bilo je leukaferizirano (skupina podvrgnuta leukaferezi), a 94 (83,2 %) bolesnika liječeno je najmanje jednom infuzijom obekaptagen autoleucela (skupina podvrgnuta infuziji): 19 bolesnika prekinulo je primanje infuzije iz razloga povezanih sa smrću (12 bolesnika), nuspojavom (neutropenična sepsa povezana s osnovnom bolešću [1 bolesnik]) i odlukom liječnika (1 bolesnik). Pet od 113 leukaferiziranih bolesnika (4,4 %) nije primilo infuziju obekaptagen autoleucela zbog problema povezanih s proizvodnjom.

Medijan dobi od 94 bolesnika podvrgnutih infuziji bila je 50 godina; među njima 83 bolesnika bilo je u dobi od 26 godina i stariji. Spolna distribucija muških i ženskih bolesnika koji su primili infuziju obekaptagen autoleucela bila je jednaka, s 47 muškaraca i 47 žena. Sedamdeset bolesnika bili su bijelci (74,5 %); 29 bolesnika (30,9 %) bilo je pripadnika hispanske ili latinske etničke pripadnosti (Tablica 5).

Osamdeset osam bolesnika (93,6 %) primilo je prijelaznu terapiju (npr. kemoterapiju, inotuzumab ozogamicin, TKI) između leukaferize i limfodeplecijske kemoterapije radi kontrole opterećenja

tumorskom masom. Svi su bolesnici primili infuziju obekaptagen autoleucela 1. dana i bili su hospitalizirani najmanje do 10. dana.

Tablica 5: Početne demografske i karakteristike povezane s bolešću za ispitivanje FELIX (kohorta IIA)

	Skupina koja je primila infuziju (N=94)	Skupina podvrgnuta leukaferezi (N=113)
Medijan dobi, raspon (godine)	50 (20 – 81)	49 (20 – 81)
Dobna kategorija (godine), n (%)		
≥ 18 godina i ≤ 25 godina	11 (11,7)	13 (11,5)
> 25 godina	83 (88,3)	100 (88,5)
Spol, n (M/Ž)	47M/47Ž	61M/52Ž
Rasa, n (%)		
Bijelci	70 (74,5)	87 (77,0)
Pozitivan status Philadelphia kromosoma (pozitivan na BCR-ABL), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Medijan prethodnih linija liječenja, n (raspon)	2 (1 – 6)	2 (1 – 6)
≥ 3 prethodne linije, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Refraktorna na posljednju prethodnu liniju terapije, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
Prethodni HSCT, n (%)	36 (38,3)	43 (38,1)
Prethodni blinatumomab, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)
Prethodni inotuzumab, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
% blasta u koštanoj srži pri limfodepleciji, medijan (raspon)	43,5 (0 – 100)	43,5 (0 – 100)
% blasta u koštanoj srži pri limfodepleciji, n (%)		
> 75 %	30 (31,9)	30 (26,5)
> 20 % do 75 %	27 (28,7)	27 (23,9)
5 do 20 %	14 (14,9)	14 (12,4)
< 5 %	23 (24,5)	23 (20,4)
Nedostaje	0	19 (16,8)
Ekstramedularna bolest kod limfodeplecije, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL = Abelsonova mišja leukemija; BCR = regija klastera granične vrijednosti; Ž = ženski
HSCT = transplantacija hematopoetskih matičnih stanica; M = muški.

Primarna analiza djelotvornosti procijenjena je u bolesnika koji su primili najmanje jednu infuziju obekaptagen autoleucela (skupina podvrgnuta infuziji) u pivotalnoj kohorti IIA ispitivanja FELIX (Tablica 6). Od 94 bolesnika u skupini koja je primila infuziju, medijan primljene doze bio je 410×10^6 CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica (raspon: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica). Osamdeset i pet bolesnika (90,4 %) primilo je ukupnu ciljanu dozu od 410×10^6 CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica. Šest bolesnika (6,4 %) primilo je samo prvu dozu, prvenstveno zbog nuspojava (3,2 %), progresivne bolesti (1,1 %), problema povezanih s proizvodnjom (1,1 %) i smrti (1,1 %). Medijan vremena proizvodnje od primitka leukaferaze do certifikacije lijeka iznosio je 20 dana (raspon: 17-43 dana), a medijan vremena od leukaferaze do infuzije obekaptagen autoleucela iznosio je 35,5 dana (raspon: 25-92 dana). Medijan praćenja (trajanje od prve infuzije do datuma prestanka prikupljanja podataka 7. veljače 2024.) iznosio je 20,25 mjeseci (raspon: 13-30 mjeseci).

Sekundarni ishod, stopa negativnog MRD-a među ispitanicima s ukupnom stopom remisije (ORR = CR ili CRi), procijenjen je sekvenciranjem sljedeće generacije, lančanom reakcijom polimeraze i protočnom citometrijom.

Tablica 6: Analiza djelotvornosti (kohorta IIA)

	Skupina koja je primila infuziju (N=94)	Skupina podvrgnuta leukaferezi (N=113)
Ukupna stopa remisije (ORR: CR + CRi)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)
95 % CI (%)	(66,7; 84,7)	(54,1; 72,6)
Potpuna remisija (CR) u bilo kojem trenutku		
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
95 % CI (%)	(44,7; 65,6)	(39,2; 58,3)
Stopa negativnog MRD-a među CR ili CRi (NGS/PCR/ protočna citometrija)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
95 % CI (%)	(79,3; 95,1)	(79,3; 95,1)
Trajanje remisije (DOR)		
N ^b	72	72
Medijan u mjesecima ^c	14,06	14,06
95 % CI (raspon u mjesecima)	(8,18; NP)	(8,18; NP)

BOR = najbolji ukupni odgovor nakon infuzije lijeka Aucatzyll; CI = interval pouzdanosti; CR = potpuna remisija; CRi = potpuna remisija s nepotpunim oporavkom krvne slike; DOR = trajanje remisije; FACS = razvrstavanje stanica aktivirano fluorescencijom; MRD = minimalna ostatna bolest; IRRC = Neovisno povjerenstvo za pregled odgovora; NP = nije moguće procijeniti; NGS = sekvenciranje sljedeće generacije; ORR = ukupna stopa remisije; PCR = lančana reakcija polimeraze; SCT = transplantacija matičnih stanica.

^a Bolesnici u remisiji prema IRRC-u s koštanom srži negativnog MRD-a od strane središnjeg ClonoSEQ NGS/PCR/FACS.

^b Bolesnici koji su postigli BOR CR-a ili CRi-a.

^c Cenzuriranjem SCT-a i druge nove terapije protiv raka.

Među bolesnicima u dobi od 26 godina i starijima, u skupini koja je primala infuziju (N = 83), ORR je bio 78,3% (95% CI [interval pouzdanosti]: 67,9; 86,6) sa stopom CR-a od 57,8% (95% CI: 46,5, 68,6). Medijan DOR-a bio je 14,1 mjesec (95% CI: 8,1; NP [nije moguće procijeniti]) kod bolesnika koji su reagirali na terapiju.

Među bolesnicima koji su primili ukupnu preporučenu dozu od 410×10^6 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica, stopa ORR-a bila je 81,2 % sa stopom CR-a od 61,2 %. Medijan DOR-a bio je 14,1 mjeseci (95 % CI; 8,2; NP) u bolesnika koji su reagirali na terapiju. Za 9 bolesnika (9,6 %) koji nisu primili ciljanu dozu, uključujući 6 bolesnika koji su primili samo prvu dozu, stopa ORR-a bila je 33,3 %, sa stopom CR-a od 0 %. Medijan DOR-a bio je 5,2 mjeseca (95 % CI: NP; NP) u bolesnika koji su reagirali na terapiju (CRi).

Za bolesnike koji su primili obje doze (N = 88; 93,6 %), bolesnici koji su primali nižu prvu dozu od 10×10^6 stanica (> 20 % blasta u koštanoj srži, veliko opterećenje bolesti, N = 56) imali su brojčano niži ORR (75,0 %; 95 % CI: 61,6; 85,6) od bolesnika koji su primali višu prvu dozu od 100×10^6 stanica ($\leq$ 20 % blasta u koštanoj srži, nisko opterećenje bolesti, N = 32) (87,5 %; 95 % CI: 71,0; 96,5). Medijan DOR-a bio je 12,5 mjeseci (95 % CI: 7,1; NP) u bolesnika koji su reagirali na primanje niže prve doze od 10×10^6 stanica i 14,2 mjeseci (95 % CI: 10,7; NP) u bolesnika koji su odgovorili na terapiju, koji su primali višu prvu dozu od 100×10^6 stanica.

Među bolesnicima koji su doživjeli relaps prije početka novih terapija protiv raka, njih 46,4 % imalo je negativan CD19, 10,7 % imalo je mješoviti CD19 relaps, a 42,9 % pozitivni CD19 relaps.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Aucatzyll u

jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za B ALL. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren prema shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Kinetika stanica

Farmakokinetika obekaptagen autoleucela procijenjena je u 94 bolesnika s r/r CD19+ B ALL-om koji su primili medijan doze od 410×10^6 CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica (raspon: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica).

Brza ekspanzija dogodila se nakon infuzije prve doze u većine bolesnika i nastavila se nakon druge doze do medijana vremena maksimalne ekspanzije do vrhunca ($T_{\max}$) 14. dana (raspon: 2–55 dana).

Pad koncentracija CAR T započeo je ubrzo nakon 28. dana i dosegao stabiliziranu koncentraciju od 6. mjeseca; maksimalna perzistencija zabilježena je nakon 27,7 mjeseci.

Visok stupanj ekspanzije općenito je primijećen bez obzira na status odgovora (CR/CRi naspram ne-CR/ne-CRi). Ukupno 84,6 % (22/26) bolesnika koji su imali kontinuiranu remisiju imalo je trajnu CAR T perzistenciju na posljednjoj laboratorijskoj procjeni.

Tablica 7: Sažetak farmakokinetičkih parametara u perifernoj krvi prema najboljem ukupnom odgovoru (kohorta IIA, skupina podvrgnuta infuziji)

Parametar mjera	Najbolji ukupni odgovor		Ukupno (N=94)
	CR/CRi (N=72)	Nije CR/CRi (N=22)	
$C_{\max}$ (kopija/ μ g DNA)			
N	72	22	94
Geometrijska srednja vrijednost (Geo-CV %)	117 381 (206,0)	107 465 (832,7)	114 982 (287,6)
Raspon (min - maks)	2120–478 000	129–600 000	129–600 000
$T_{\max}$ (dani)			
N	72	22	94
Medijan	14	17	14
Raspon (min - maks)	2–55	6–28	2–55
AUC _(0–28d) (kopija/ μ g DNA*dana)			
N	68	14	82
Geometrijska srednja vrijednost (Geo-CV %)	1 089 908 (236,0)	1 404 899 (186,4)	1 138 188 (225,6)
Raspon (min - maks)	17 900–6 730 000	176 000–7 230 000	17 900–7 230 000

AUC_(0–28d) = površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme od 0. dana do 28. dana; $C_{\max}$ = maksimalna koncentracija; CR = potpuna remisija; CRi = potpuna remisija s nepotpunim oporavkom broja stanica; Geo-CV% = geometrijski koeficijent varijacije; $T_{\max}$ = vrijeme do maksimalne koncentracije.

Bolesnici koji su primili prvu podijeljenu dozu od 10×10^6 stanica (> 20 % blasta) pokazali su veću ekspanziju CAR T-stanica ($C_{\max}$ i AUC_{0–28d}) u usporedbi s bolesnicima koji su primili prvu podijeljenu dozu od 100×10^6 stanica ($\leq$ 20 % blasta). S druge strane, bolesnici s visokom ekspanzijom imali su veću stopu CRS-a i ICANS-a. Stoga je veliko opterećenje tumorskom masom glavni čimbenik rizika za pojavu CRS-a i ICANS-a.

U ispitivanju FELIX, medijan tjelesne težine iznosio je 75,75 kg (raspon: 42,6-230,6 kg). Farmakokinetički profil bio je usporediv između bolesnika s nižom (< 75,75 kg) i višom ($\geq 75,75$ kg) tjelesnom težinom.

Posebne populacije

Spol ili dob (ispod 65 godina, između 65 i 74 godine, te između 75 i 84 godine) nisu imali značajni utjecaj na farmakokinetiku lijeka Aucatzyl (C_{max} , AUC_{0-28d} ili persistenciju).

Podaci u nebjelačkoj populaciji (Tablica 5) previše su ograničeni za donošenje zaključaka o utjecaju rase na farmakokinetičke parametre.

Nisu provedena ispitivanja oštećenja funkcije jetre i bubrega s lijekom Aucatzyl.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Aucatzyl se sastoji od izmijenjenih ljudskih T-stanica; stoga ne postoje reprezentativni *in vitro* testovi, *ex vivo* modeli ili *in vivo* modeli koji mogu točno odrediti toksikološke karakteristike lijeka za ljude. Stoga nisu provedena tradicionalna toksikološka ispitivanja koja se koriste za razvoj lijekova.

Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti ili genotoksičnosti s lijekom Aucatzyl. Nisu provedena ispitivanja za procjenu učinaka lijeka Aucatzyl na plodnost, reprodukciju i razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Dinatrijev edetat

Fiziološka otopina s fosfatnim puferom: kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, kalijev klorid, voda za injekcije

Albumin, ljudski, otopina

Dimetilsulfoksid (DMSO)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

6 mjeseci na ≤ -150 °C.

Nakon odmrzavanja: 1 sat na sobnoj temperaturi.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Aucatzyl se mora čuvati u plinovitoj fazi tekućeg dušika (≤ -150 °C), a kako bi se osiguralo da će se bolesniku primijeniti vijabilne stanice, mora ostati zamrznut sve dok bolesnik ne bude spreman za infuziju. Odmrznuti lijek ne smije se ponovno zamrzavati. Lijek se ne smije ozračivati prije ili tijekom uporabe jer to može dovesti do inaktivacije lijeka.

Uvjete čuvanja i trajanje nakon odmrzavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika i posebna oprema za uporabu, primjenu ili ugradnju

Infuzijska(e) vrećica(e) od etilenvinilacetata sa zatvorenom cijevi za punjenje i 2 dostupna priključka

za šiljke, koje sadrže disperziju stanica od 10-20 ml (vrećice od 50 ml) ili 30-70 ml (vrećice od 250 ml). Jedan pojedinačni režim liječenja uključuje 3 ili više infuzijskih vrećica za ukupnu dozu od 410×10^6 CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica. Svaka infuzijska vrećica pojedinačno je pakirana unutar omota u metalnoj kaseti. Metalne kasete pakirane su u komplet za modularno kriogeno pakiranje ModPak. Do 4 kasete mogu stati u jedan ModPak. Za prijevoz maksimalnog broja od 7 kaset, mogu biti potrebna dva kompleta ModPak.

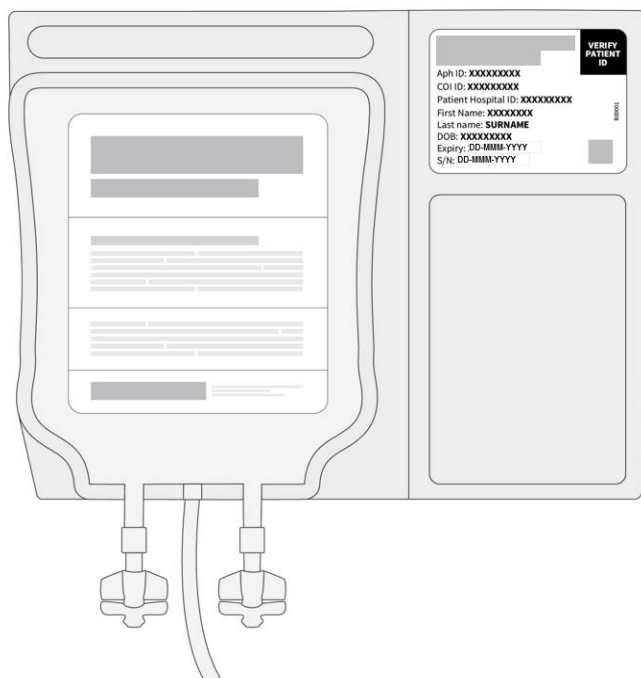
6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijek se ne smije ozračivati prije ili tijekom uporabe jer to može dovesti do inaktivacije lijeka.

Primanje i skladištenje lijeka Aucatzyl

- Aucatzyl se isporučuje u kriotransporteru s tekućim dušikom u plinovitoj fazi (≤ -150 °C).
- Potvrdite identitet bolesnika. Otvorite kriotransporter, izvadite RfIC i metalnu(e) kasetu(e). Otvorite metalnu(e) kasetu(e) kako biste dohvatili infuzijske vrećice u prozirnomoj omotu. Identitet bolesnika mora se podudarati s identifikatorima bolesnika na RfIC-u lijeka Aucatzyl koji se nalazi unutar kriotransportera i na naljepnicama infuzijskih vrećica (vidjeti Sliku 2).
- Vrijeme izvan okruženja plinovite faze tekućeg dušika treba držati na apsolutnom minimumu kako bi se izbjeglo prerano odmrzavanje lijeka (preporučuje se da ne prelazi 90 sekundi).
- Kada identitet bolesnika ne odgovara RfIC-u ili naljepnici: Nemojte primjenjivati infuziju lijeka. Obratite se tvrtki Autolus na 00800 0825 0829 ako postoje odstupanja između naljepnica i identifikatora bolesnika.
- Čuvajte infuzijsku(e) vrećicu(e) u metalnoj(im) kaseti(ama), prenesite Aucatzyl u tekući dušik u plinovitoj fazi s kontroliranim pristupom na lokaciji radi skladištenja na ≤ -150 °C (dok ne budete spremni za prijenos, odmrzavanje i infuziju).

Slika 2: Identifikatori specifični za bolesnika



Identifikatori specifični za bolesnika:

ID afereze
ID lanca identiteta
ID bolnice
Ime i prezime bolesnika
Datum rođenja bolesnika

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka.

Unutar ustanove, Aucatzyl treba prenositi u zatvorenim, nelomljivim, nepropusnim spremnicima.

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane ljudske krvne stanice. Pri rukovanju lijekom Aucatzyl, zdravstveni radnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nositi rukavice, zaštitnu odjeću i

zaštitu za oči) kako bi izbjegli moguće prenošenje zaraznih bolesti.

Planiranje prije pripreme lijeka Aucatzyl

RfIC specifičan za seriju bolesnika i Planer rasporeda doziranja bit će dostavljeni u kriotransporteru. Potvrdite da se identifikatori bolesnika na RfIC-u i infuzijskim vrećicama podudaraju (vidjeti Sliku 2).

1. Pobrinite se da rezultati procjene koštane srži bolesnika budu dostupni (vidjeti dio 4.2, Procjena koštane srži).
2. Planer rasporeda doziranja lijeka Aucatzyl, koji se dostavlja uz RfIC, pomaže odrediti odgovarajući režim doziranja koji će se primijeniti 1. dana (3 dana [$\pm$ 1 dan] nakon završetka limfodeplecijske kemoterapije) i 10. dana ($\pm$ 2 dana). Zabilježite sljedeće informacije u Planer rasporeda doziranja:
 - a. Postotak blasta iz procjene koštane srži bolesnika.
 - b. Serijski broj(evi) vrećice lijeka Aucatzyl; broj vrste vrećice potrebne za svaku dozu; i navedeni volumen za primjenu putem štrcaljke (za dozu od 10×10^6) prepisani iz RfIC-a.
3. Popunjavanje Planera rasporeda doziranja lijeka Aucatzyl vodit će liječnika u pogledu broja vrećica i odgovarajuće potrebne doze te pripreme lijeka Aucatzyl za dozu 1. i 10. dana ($\pm$ 2 dana), vidjeti Sliku 1.

Prijenos i odmrzavanje prije infuzije

- Koristeći popunjeni Planer rasporeda doziranja za smjernice, prenesite SAMO kasetu(e) / infuzijsku(e) vrećicu(e) potrebne za određeni dan doziranja iz plinovite faze tekućeg dušika na lokaciji u odgovarajuću posudu za prienos (tj. kriotransporter za plinovitu fazu tekućeg dušika, održavajući temperaturu ≤ -150 °C) za prijevoz do mjesta odmrzavanja vrećice.
- Prenesite potrebnu(e) kasetu(e) jednu po jednu, potvrđujući serijske brojeve vrećice lijeka Aucatzyl i identifikatore bolesnika na svakoj naljepnici infuzijske vrećice (vidjeti Sliku 2).
- Vrijeme izvan okruženja plinovite faze tekućeg dušika treba držati na apsolutnom minimumu kako bi se izbjeglo prerano odmrzavanje lijeka (preporučuje se da ne prelazi 90 sekundi).
- Ako je za određeni dan doziranja potrebno više od jedne infuzijske vrećice, odmrznite svaku infuzijsku vrećicu jednu po jednu; nemojte vaditi naknadne vrećice iz pohrane u plinovitoj fazi tekućeg dušika (≤ -150 °C) dok se infuzija prethodne vrećice ne završi.
- Ostavite infuzijsku vrećicu s lijekom Aucatzyl u omotu, odmrznite je na 37 °C u vodenoj kupelji ili uređaju za odmrzavanje dok u infuzijskoj vrećici ne bude vidljivih zamrznutih nakupina. Svaka se vrećica mora nježno masirati dok se stanice ne odmrznu. Odmrzavanje svake infuzijske vrećice traje između 2 i 8 minuta. Izvadite iz vodene kupelji ili uređaja za odmrzavanje odmah nakon završetka odmrzavanja. Pažljivo uklonite infuzijsku vrećicu iz omota pazeći da izbjegnute oštećenje vrećice i priključaka.
- Nježno pomiješajte sadržaj vrećice kako biste raspršili nakupine staničnog materijala i odmah primijenite bolesniku.
- Nemojte ponovno zamrzavati ili odlagati u hladnjak odmrznuti lijek.

Mjere koje treba poduzeti u slučaju nehotičnog izlaganja

U slučaju nehotičnog izlaganja treba se pridržavati nacionalnih smjernica za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Aucatzyl moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

S neiskorišteni lijekom i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom Aucatzyl (kruti i tekući otpad) mora se rukovati ih kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1951/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Autolus Limited
(The Nucleus)
Marshgate
Stevenage SG1 1FR
Ujedinjeno Kraljevstvo

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Ključni elementi:

Dostupnost tocilizumaba i kvalifikacija centra

Nositelj odobrenja osigurat će da bolnice i njihovi pridruženi centri koji izdaju lijek Aucatzyl budu kvalificirani u skladu s dogovorenim programom kontrolirane distribucije:

- Osiguravanjem neposrednog pristupa tocilizumabu na lokaciji po bolesniku prije infuzije lijeka Aucatzyl. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan, centar za liječenje mora imati pristup odgovarajućim zamjenskim mjerama umjesto tocilizumaba za liječenje CRS-a.
- Osiguravanjem da su zdravstveni radnici koji su uključeni u liječenje bolesnika završili edukacijski program.

Alati za edukacijske/sigurnosne savjete

Prije puštanja lijeka Aucatzyl u promet u svakoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nacionalnim nadležnim tijelom dogovoriti sadržaj i format edukacijskih materijala.

Vodič za zdravstvene radnike

Nositelj odobrenja mora osigurati da se u svakoj državi članici u kojoj se Aucatzyl stavlja na tržište, svim zdravstvenim radnicima od kojih se očekuje propisivanje, izdavanje i primjena lijeka Aucatzyl dostavi dokument sa smjernicama za:

- praćenje i liječenje CRS-a te neuroloških znakova i simptoma
- praćenje i liječenje ICANS-a
- osiguravanje da su ozbiljne nuspojave koje upućuju na CRS ili ICANS adekvatno i prikladno prijavljene
- osiguravanje da prije infuzije lijeka Aucatzyl postoji 24-satni neposredni pristup tocilizumabu, inhibitoru receptora IL-6. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan, centar za liječenje mora imati pristup odgovarajućim zamjenskim mjerama umjesto tocilizumaba za liječenje CRS-a.
- pružanje informacija o riziku od predoziranja i pogrešaka u vezi s lijekom
- pružanje informacije o riziku od sekundarne zloćudne bolesti T-staničnog podrijetla
- pružanje informacija o sigurnosti i učinkovitosti u ispitivanjima dugoročnog praćenja i važnosti doprinosa takvim ispitivanjima.

Kartica za bolesnika

Kako bi informirali i objasnili bolesnicima:

- rizike CRS-a i ICANS-a povezane s lijekom Aucatzyl
- potrebu da odmah prijave simptome svom liječniku
- potrebu za ostankom u blizini lokacije (unutar 2 sata putovanja) gdje je Aucatzyl primljen tijekom najmanje 4 tjedna nakon infuzije lijeka Aucatzyl
- da bolesnik ne smije darivati organe ili krv
- potrebu za nošenjem kartice za bolesnika u svakom trenutku.

- **Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja**

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se dodatno okarakterizirala dugoročna sigurnost i djelotvornost lijeka AUCATZYL u odraslih bolesnika s relapsnom ili refraktornom akutnom limfoblastičnom leukemijom prekursora B stanica, nositelj odobrenja provest će i dostaviti rezultate dugoročnog ispitivanja praćenja bolesnika prethodno liječenih obekaptagen autoleucelom u skladu s dogovorenim planom ispitivanja.	30. lipnja 2039.
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti nakon stavljanja lijeka u promet: Kako bi se dodatno okarakterizirala dugoročna sigurnost i djelotvornost lijeka AUCATZYL u odraslih bolesnika s relapsnom ili refraktornom akutnom limfoblastičnom leukemijom prekursora B stanica, nositelj odobrenja provest će i dostaviti rezultate prospektivnog ispitivanja na temelju podataka iz registra.	30. lipnja 2045.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se potvrdila dugoročna djelotvornost i sigurnost lijeka AUCATZYL u odraslih bolesnika s relapsnom ili refraktornom akutnom limfoblastičnom leukemijom prekursora B stanica, nositelj odobrenja će dostaviti konačne rezultate kliničkog ispitivanja FELIX, otvorenog ispitivanja obekaptagen autoleucela faze Ib/2 s jednom skupinom u odraslih bolesnika s relapsnom ili refraktornom akutnom limfoblastičnom leukemijom prekursora B stanica.	30. lipnja 2029.
Kako bi se potvrdila djelotvornost i sigurnost lijeka AUCATZYL u odraslih bolesnika s relapsnom ili refraktornom akutnom limfoblastičnom leukemijom prekursora B stanica, nositelj odobrenja dostavit će rezultate prospektivnog, neintervencijskog ispitivanja za ispitivanje djelotvornosti i sigurnosti na temelju podataka iz istog registra korištenog za karakteriziranje dugoročne sigurnosti i djelotvornosti lijeka AUCATZYL, u skladu s dogovorenim planom ispitivanja.	31. srpnja 2030.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA MODPAK

1. NAZIV LIJEKA

Aucatzyl 410 × 10⁶ stanica disperzija za infuziju
obekaptagen autoleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Autologne obogaćene ljudske T-stanice transducirane *ex vivo* lentivirusnim vektorom za ekspresiju kimeričnog antigenskog receptora (CAR) protiv CD19.

Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla.

Sadrži: 410 × 10⁶ CAR+ vijabilnih T-stanica pri koncentraciji ovisnoj o seriji.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: dinatrijev edetat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, kalijev klorid, voda za injekcije, dimetilsulfoksid, otopina ljudskog albumina. Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju.

Ciljana doza može se isporučiti u jednom ili dva ModPaka. Svaki ModPak može sadržavati do 4 kasete s različitim konfiguracijama vrećica.

Pakiranje 1/1.

Pakiranje 1/2.

Pakiranje 2/2.

Prije uporabe pročitajte certifikat koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC).

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Prije uporabe pročitajte certifikat koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC).

Za smjernice o odgovarajućem režimu doziranja za bolesnika, pogledajte Planer rasporeda doziranja.

Intravenska primjena.

STOP Provjerite ID bolesnika.

NEMOJTE koristiti filter za leukodepleciju.

NEMOJTE ozračiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Prevoziti i čuvati u plinovitoj fazi tekućeg dušika $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Upotrijebiti unutar 1 sata nakon odmrzavanja. Ne ponovno zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1951/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Aph ID:
COI ID:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

19. INFORMACIJE O LANCU OPSKRBE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKI SPREMNIK (KASETA)

1. NAZIV LIJEKA

Aucatzyl 410×10^6 stanica disperzija za infuziju
obekaptagen autoleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Autologne obogaćene ljudske T-stanice transducirane *ex vivo* lentivirusnim vektorom za ekspresiju kimeričnog antigenskog receptora (CAR) protiv CD19.

Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla.

Sadrži:

$\leq 100 \times 10^6$ CAR+ vijabilnih T-stanica pri koncentraciji ovisnoj o seriji.

100×10^6 CAR+ vijabilnih T-stanica pri koncentraciji ovisnoj o seriji.

$\leq 300 \times 10^6$ CAR+ vijabilnih T-stanica pri koncentraciji ovisnoj o seriji.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: dinatrijev edetat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, natrijev hidrogenfosfat, kalijev klorid, voda za injekcije, dimetilsulfoksid, otopina ljudskog albumina. Dodatne informacije potražite u uputi o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju.

Konfiguracija vrećice 10×10^6 .

10 ml po vrećici.

Konfiguracija vrećice 100×10^6 .

10-20 ml po vrećici.

Doza može biti suspendirana u jednoj ili više infuzijskih vrećica.

Konfiguracija vrećice 100×10^6 .

30-70 ml po vrećici.

Konfiguracija vrećice 300×10^6 .

30-70 ml po vrećici.

Doza može biti suspendirana u jednoj ili više infuzijskih vrećica.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Izvučite navedeni volumen pomoću štrcaljke (konfiguracija vrećice 10×10^6)

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Prije uporabe pročitajte certifikat koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC).

Za smjernice o odgovarajućem režimu doziranja za bolesnika, pogledajte Planer rasporeda doziranja.
Intravenska primjena.
STOP Provjerite ID bolesnika.
NEMOJTE koristiti filter za leukodepleciju.
NEMOJTE ozračiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Prevoziti i čuvati u plinovitoj fazi tekućeg dušika $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Upotrijebiti unutar 1 sata nakon odmrzavanja. Ne ponovno zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1951/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Aph ID:
COI ID:
ID bolnice:
Ime:
Prezime:
DOB:

S/N:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

OSNOVNI PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE INFUZIJSKA VREĆICA
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Aucatzyl 410×10^6 stanica disperzija za infuziju
obekaptagen autoleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)
Intravenska primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Izvucite navedeni volumen pomoću štrcaljke (konfiguracija vrećice 10×10^6).

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Prije uporabe pročitajte certifikat koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC).

NEMOJTE koristiti filter za leukodepleciju.

NEMOJTE ozračiti.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA
--

Aph ID:

COI ID:

ID bolnice:

Ime:

Prezime:

DOB:

S/N:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

Konfiguracija vrećice 10×10^6 .

10 ml po vrećici.

Sadrži: $\leq 100 \times 10^6$ CAR+ vijabilnih T-stanica.

Konfiguracija vrećice 100×10^6 .

10-20 ml po vrećici.

Sadrži: $\leq 100 \times 10^6$ CAR+ vijabilnih T-stanica.

Doza može biti suspendirana u jednoj ili više infuzijskih vrećica.

Konfiguracija vrećice 100×10^6 .

30-70 ml po vrećici.

Sadrži: 100×10^6 CAR+ vijabilnih T-stanica.

Konfiguracija vrećice 300×10^6 .

30-70 ml po vrećici.

Sadrži: $\leq 300 \times 10^6$ CAR+ vijabilnih T-stanica.

Doza može biti suspendirana u jednoj ili više infuzijskih vrećica.

6. DRUGO

STOP Provjerite ID bolesnika.

Samo za autolognu primjenu.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA CERTIFIKATU KOJI DOKAZUJE DA
INFUZIJA ISPUNJAVA ZAHTJEVE ODOBRENJA ZA PUŠTANJE U PROMET (RfIC)
PRILOŽENOM UZ SVAKU POŠILJKU ZA JEDNOG BOLESNIKA**

1. NAZIV LIJEKA

Aucatzyl 410×10^6 stanica disperzija za infuziju
obekaptagen autoleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Autologne obogaćene ljudske T-stanice transducirane *ex vivo* lentivirusnim vektorom za ekspresiju kimeričnog antigenskog receptora (CAR) protiv CD19.

3. SADRŽAJ PREMA TEŽINI, VOLUMENU ILI JEDINICI TE DOZA LIJEKA

Ciljana doza	410×10^6 CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica
---------------------	--

Konfiguracija vrećice: 10×10^6 CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica (plava vrećica)		
Serijski broj vrećice lijeka		
Broj vrećica za dozu od 10×10^6	1	Vrećica
Volumen po vrećici	10	ml
Broj CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica u vrećici		$\times 10^6$
Volumen za primjenu putem štrcaljke za isporuku 10×10^6 CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica		ml

Konfiguracija vrećice: 100×10^6 CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica (narančasta vrećica)		
Serijski broj(evi) vrećice lijeka		
Broj vrećica potrebnih za dozu od 100×10^6		Vrećica(e)
Volumen po vrećici		ml
Broj CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica u svakoj vrećici		$\times 10^6$
Volumen za primjenu putem infuzije	Cijela(e) vrećica(e)	

Konfiguracija vrećice: 300×10^6 CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica (crvena vrećica)		
Serijski broj(evi) vrećice lijeka		
Broj vrećica potrebnih za dozu od 300×10^6		Vrećica(e)
Volumen po vrećici		ml
Broj CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica u svakoj vrećici		$\times 10^6$
Volumen za primjenu putem infuzije	Cijela(e) vrećica(e)	

4. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu lijeku.

Intravenska primjena.

STOP Provjerite ID bolesnika.

NEMOJTE koristiti filter za leukodepleciju.

NEMOJTE ozračiti.

Za smjernice o odgovarajućem režimu doziranja za bolesnika, pogledajte Planer rasporeda doziranja.

5. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sačuvajte ovaj dokument i imajte ga spremnog kad bude vrijeme za primjenu lijeka Aucatzyl.

Samo za autolognu primjenu.

Za bilo koji hitan upit, kontaktirajte Autolus zakazivanje bolesnika na 00800 0825 0829

6. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Prevoziti i čuvati u plinovitoj fazi tekućeg dušika ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Upotrijebiti unutar 1 sata nakon odmrzavanja.

Ne odlagati u hladnjak ili ponovno zamrzavati odmrznuti lijek.

7. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti lijeka:

8. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

9. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

ID lanca identiteta (CoI): CHG2344

Jedinstveni europski kod:

Identifikator afereze:

ID bolnice bolesnika:

Ime bolesnika:

Srednji inicijal bolesnika:

Prezime bolesnika:

Datum rođenja:

10. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Njemačka

11. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/25/1951/001

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Aucatzyl 410 × 10⁶ stanica disperzija za infuziju obekaptagen autoleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što dobijete ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam dati karticu za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i slijedite upute na njoj.
- Uvijek pokažite karticu za bolesnika liječniku ili medicinskoj sestri pri svakom posjetu liječniku ili odlasku u bolnicu.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Aucatzyl i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego dobijete Aucatzyl
3. Kako se daje Aucatzyl
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Aucatzyl
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Aucatzyl i za što se koristi

Aucatzyl je lijek za gensku terapiju koji sadrži djelatnu tvar obekaptagen autoleucel. Lijek se proizvodi posebno za Vas iz Vaših vlastitih T-stanica. T-stanice su vrsta bijelih krvnih stanica koje su važne za Vaš imunosni sustav (odbrana tijela) kako bi ispravno funkcionirale.

Aucatzyl je lijek protiv raka koji se koristi u odraslih u dobi od 26 godina i starijih za liječenje akutne limfoblastične leukemije B-stanica (B ALL), vrste raka krvi koji utječe na bijele krvne stanice u Vašoj koštanoj srži pod nazivom B-limfoblasti. Koristi se kada se karcinom vrati (relaps) ili se nije poboljšao prethodnim liječenjem (refraktorni).

Djelatna tvar u lijeku Aucatzyl, obekaptagen autoleucel, sadrži bolesnikove vlastite T-stanice, koje su genetski modificirane u laboratoriju tako da proizvode protein nazvan kimerični antigenski receptor (CAR). CAR se može pričvrstiti na drugi protein na površini stanica raka pod nazivom CD19. Kada bolesnik primi infuziju (kapanje) lijeka Aucatzyl, modificirane T-stanice pričvršćuju se i ubijaju stanice raka, čime se pomaže u uklanjanju raka iz tijela.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome kako Aucatzyl djeluje ili zašto Vam je propisan ovaj lijek, obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego dobijete Aucatzyl

Ne smijete primiti Aucatzyl

- ako ste alergični na bilo koji sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6). Ako mislite da biste mogli biti alergični, obratite se svom liječniku za savjet.

- ako ne možete primiti liječenje, pod nazivom limfodeplecijska kemoterapija, koje se koristi za smanjenje broja bijelih krvnih stanica u Vašoj krvi (pogledajte također dio 3, Kako se daje Aucatzyl).

Upozorenja i mjere opreza

Aucatzyl je napravljen od Vaših vlastitih bijelih krvnih stanica i mora se dati samo Vama (autologna primjena).

Bolesnici liječeni lijekom Aucatzyl mogu razviti nove vrste raka. Prijavljeni su slučajevi kod bolesnika koji su razvili rak T-stanica nakon liječenja sličnim lijekovima. Razgovarajte sa svojim liječnikom ako osjetite bilo kakvo novo oticanje žlijezda (limfnih čvorova) ili promjene na koži kao što su novi osipi ili kvržice.

Pretrage i pregledi

Prije nego što dobijete Aucatzyl

Liječnik će obaviti preglede kako bi odlučio kako Vam treba dati Aucatzyl i jesu li Vam potrebni dodatni lijekovi (pogledajte također dio 3, Kako se daje Aucatzyl). Na temelju ishoda pretraga, liječnik može odgoditi ili promijeniti planirane terapije lijekom Aucatzyl.

Liječnik će obaviti sljedeće pretrage i preglede:

- Provjeriti imate li problema s plućima, srcem, jetrom ili bubrezima.
- Potražiti znakove infekcije; svaka infekcija liječit će se prije nego što dobijete Aucatzyl.
- Provjeriti ima li znakova i simptoma reakcije presatka protiv primatelja (engl. *graft versus host disease*, GvHD) ako ste imali transplantaciju matičnih stanica (postupak u kojem se zamjenjuje koštana srž bolesnika kako bi se stvorila nova koštana srž) unutar protekla 3 mjeseca. GvHD se događa kada transplantirane stanice napadaju Vaše tijelo, uzrokujući simptome kao što su osip, mučnina, povraćanje, proljev i krvave stolice.
- Provjeriti imate li ili ste imali bolesti koje utječu na središnji živčani sustav. To uključuje stanja kao što su epilepsija, moždani udar, teške ozljede mozga ili mentalne bolesti u posljednja 3 mjeseca.
- Provjeriti je li se rak pogoršao. Simptomi raka koji se pogoršava mogu uključivati vrućicu, osjećaj slabosti, krvarenje desni i modrice.
- Provjeriti je li se rak proširio na mozak.
- Provjeriti mokraćnu kiselinu u krvi i koliko stanica raka ima u krvi. To će pokazati postoji li vjerojatnost da ćete razviti stanje koje se naziva sindrom lize tumora. Možda ćete dobiti lijekove koji će Vam pomoći u sprječavanju tog stanja.
- Provjeriti infekciju hepatitisom B, hepatitisom C ili HIV-om. Možda ćete morati primiti liječenje za neku od ovih infekcija prije nego što možete dobiti Aucatzyl.
- Provjeriti jeste li primili cjepivo u prethodnih 6 tjedana ili ga planirate primiti u sljedećih nekoliko mjeseci.

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru prije nego što dobijete Aucatzyl ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas ili niste sigurni.

Nakon što ste dobili Aucatzyl

Odmah obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ili potražite hitnu pomoć ako imate bilo što od sljedećeg:

- Vrućica i zimica, nizak krvni tlak i nizak kisik u krvi koji mogu uzrokovati simptome kao što su brz ili neravnomjeran rad srca i nedostatak daha. To mogu biti znakovi ozbiljnog problema koji

se naziva sindrom oslobađanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS). Pogledajte dio 4 za druge simptome CRS-a.

- Gubitak svijesti ili smanjena razina svijesti, nehotično drhtanje (tremor), napadaji, poteškoće u govoru, nerazgovijetan govor i nerazumijevanje govora. To mogu biti znakovi ozbiljnih problema s Vašim živčanim sustavom koji se naziva sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunskog sustava (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS).
- Osjećaj topline, vrućica, zimica ili drhtavica, bol u grlu ili čirevi u ustima. To mogu biti znakovi infekcije koju mogu uzrokovati niske razine bijelih krvnih stanica koje se nazivaju neutrofili.
- Osjećaj jakog umora, slabosti i nedostatka daha. To mogu biti znakovi niske razine crvenih krvnih stanica (anemija).
- Lakše krvarenje ili stvaranje modrica. To mogu biti znakovi niske razine trombocita u krvi, komponente koje pomažu zgrušavanju krvi (trombocitopenija).

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom ili medicinskom sestrom.

Kako bi se prethodno navedeni rizici sveli na najmanju moguću mjeru, pratit će Vas se u pogledu nuspojava svakodnevno tijekom 14 dana nakon prve infuzije. Liječnik će odlučiti koliko će Vas često pratiti nakon prvih 14 dana i nastaviti će praćenje najmanje 4 tjedna nakon toga. Liječnik će možda morati primijeniti dodatne lijekove za kontrolu nuspojava, npr. glukokortikosteroide, tocilizumab i/ili antibiotike.

Liječnik će redovito provjeravati Vašu krvnu sliku jer se broj krvnih stanica može smanjiti ili ako je već nizak, broj krvnih stanica može ostati nizak.

Ostanite u blizini (unutar 2 sata putovanja) centra za liječenje u kojem je Aucatzyl primjenjivan tijekom najmanje 4 tjedna. Pogledajte dio 3.

Od Vas će se tražiti da se uključite u ispitivanje dugoročnog praćenja ili registar radi boljeg razumijevanja dugoročnih učinaka lijeka Aucatzyl.

Nemojte darivati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

Djeca i adolescenti

Aucatzyl se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i lijek Aucatzyl

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Posebice, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru prije nego što dobijete Aucatzyl ako:

- uzimate bilo koje lijekove koji slabe Vaš imunski sustav kao što su kortikosteroidi, jer ti lijekovi mogu ometati učinak lijeka Aucatzyl.
- prethodno ste primili liječenje koje cilja na protein CD19.

Cijepljenje

Ne smijete primiti određena cjepiva koja se nazivaju živa cjepiva:

- šest (6) tjedana prije nego što dobijete kratki ciklus kemoterapije (tzv. limfodeplecijsku kemoterapiju) za pripremu Vašeg tijela za Aucatzyl.
- tijekom liječenja lijekom Aucatzyl.
- nakon liječenja dok se imunski sustav oporavlja.

Obratite se svom liječniku ako trebate primiti bilo kakva cjepiva.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. To je zato što učinci lijeka Aucatzyl na trudnice ili dojilje nisu poznati i mogu naštetiti Vašem nerođenom djetetu ili dojenčetu.

Prije početka liječenja, dobit ćete test na trudnoću. Aucatzyl se smije davati samo ako rezultat pokazuje da niste trudni. Morate koristiti kontracepciju tijekom liječenja lijekom Aucatzyl. Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni nakon liječenja lijekom Aucatzyl, odmah se obratite svom liječniku.

Upravljanje vozilima, alatima i strojevima

Nemojte voziti, koristiti alate ili strojeve niti sudjelovati u aktivnostima u kojima morate biti oprezni najmanje 8 tjedana nakon infuzije. Aucatzyl može uzrokovati probleme poput izmijenjene ili smanjene svijesti, zbunjenosti i napadaja. Pogledajte dio 4., Moguće nuspojave.

Aucatzyl sadrži natrij, kalij i dimetilsulfoksid (DMSO)

Ovaj lijek sadrži 1131 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u ukupnoj dozi. To odgovara 57 % preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 39 mg kalija po dozi. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija.

Aucatzyl također sadrži DMSO koji može uzrokovati teške alergijske reakcije.

3. Kako se daje Aucatzyl

Davanje vlastitih krvnih stanica za proizvodnju lijeka Aucatzyl

Aucatzyl je napravljen od Vaših vlastitih bijelih krvnih stanica.

- Liječnik će uzeti nešto krvi pomoću cijevi (katetera) postavljene u Vašu venu.
- Neke od Vaših bijelih krvnih stanica bit će izdvojene iz krvi, a ostatak krvi vratit će se u Vaše tijelo. To se zove leukaferiza i može trajati od 3 do 6 sati.
- Vaše bijele krvne stanice koriste se za izradu lijeka Aucatzyl posebno za Vas. To može potrajati oko 21 dan.

Drugi lijekovi koje ćete dobiti prije lijeka Aucatzyl

- Od 6. do 3. dana prije nego dobijete lijek Aucatzyl, dobit ćete vrstu liječenja koja se zove limfodeplecijska kemoterapija. To će omogućiti modificiranim T-stanicama u lijeku Aucatzyl da se umnože u Vašem tijelu nakon što dobijete lijek Aucatzyl. Ovisno o tome kako reagirate na kemoterapiju, moguća je odgoda liječenja lijekom Aucatzyl.
- Prije početka limfodeplecijske kemoterapije potrebna je procjena koštane srži kako bi se odredila količina lijeka Aucatzyl koja će se dati u prvoj i drugoj infuziji.
- Približno 30 minuta prije nego dobijete Aucatzyl dobit ćete paracetamol i difenhidramin (antialergijski lijek). Time se sprječava reakcija na infuziju i vrućica.

Kako se daje Aucatzyl

Aucatzyl će Vam dati liječnik u kvalificiranom centru za liječenje koji ima iskustva s ovim lijekom.

- Liječnik će provjeriti je li Aucatzyl pripremljen iz Vaše krvi provjerom odgovaraju li identifikacijski podaci bolesnika na infuzijskoj vrećici s lijekom Aucatzyl Vašim podacima.
- Aucatzyl se daje infuzijom (kapanjem) u venu.
- Aucatzyl će Vam se dati u 2 infuzije u razmaku od oko 9 dana kako bi se postigla ukupna ciljana doza. Prva infuzija će trajati najviše 10 minuta. Ako primijetite bilo koju nuspojavu, odmah obavijestite svog liječnika. Druga infuzija obično traje manje od jednog sata.
- Količina lijeka Aucatzyl primijenjena u prvoj i drugoj infuziji ovisit će o opsegu Vaše leukemije. Doza obekaptagen autoleucela primijenjena u prvoj i drugoj infuziji prilagođava se na temelju težine Vaše leukemije. Međutim, ukupna ciljana doza ostaje nepromijenjena bez obzira na to koliko je Vaša leukemija uznapredovala.

Pitajte svog liječnika ili medicinsku sestru ako imate dvojbi o tome kako Vam se daje Aucatzyl.

Nakon davanja prve doze lijeka Aucatzyl

- Ostanite u blizini centra za liječenje (unutar 2 sata od putovanja) tijekom najmanje 4 tjedna.
- Svakodnevno će Vas se motriti tijekom 14 dana nakon prve infuzije kako bi liječnik mogao provjeriti djeluje li liječenje i po potrebi Vam pomoći s nuspojavama kao što su CRS, ICANS ili infekcije (pogledajte dio 2, Upozorenja i mjere opreza).
- Liječnik će procijeniti hoće li se Vaša druga doza lijeka Aucatzyl nastaviti kako je planirano. Ako imate bilo kakve ozbiljne simptome, možda će trebati odgoditi drugu dozu ili prekinuti liječenje. Nakon druge doze, također Vas je potrebno svakodnevno pratiti tijekom 14 dana nakon infuzije zbog mogućih nuspojava kao u prvoj infuziji.

Ako propustite zakazani termin

Ako propustite termin, nazovite svog liječnika ili bolnicu što je prije moguće kako biste zakazali novi termin.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Aucatzyl može uzrokovati nuspojave koje mogu biti ozbiljne ili opasne po život. **Odmah obavijestite svog liječnika** ako dobijete bilo koju od sljedećih nuspojava nakon infuzije lijeka Aucatzyl:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Vrućica i zimica, nizak krvni tlak, nizak kisik u krvi koji mogu uzrokovati simptome kao što su brz ili neravnomjeran rad srca i nedostatak daha. To mogu biti znakovi ozbiljnog problema koji se naziva sindrom oslobađanja citokina (CRS). Drugi simptomi sindroma oslobađanja citokina su mučnina, povraćanje, proljev, umor, bol u mišićima, bol u zglobovima, oticanje, glavobolja, zatajenje srca, pluća i bubrega te ozljeda jetre.
- Gubitak svijesti ili smanjena razina svijesti, nehotično drhtanje (tremor), napadaji, poteškoće u govoru, nerazgovijetan govor i nerazumijevanje govora. To mogu biti znakovi ozbiljnih problema s Vašim živčanim sustavom koji se naziva sindrom neurotoksičnosti povezane s efektorskim stanicama imunostnog sustava (ICANS).
- Osjećaj topline, vrućica, zimica ili drhtavica, bol u grlu ili čirevi u ustima. To mogu biti znakovi infekcije.
- Osjećaj jakog umora, slabosti i nedostatka daha. To mogu biti znakovi niske razine crvenih krvnih stanica (anemija).

- Neuobičajeno niske razine neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica (neutropenija), što može povećati rizik od infekcije.
- Lakše krvarenje ili stvaranje modrica. To mogu biti znakovi niskih razina trombocita, sastojaka koji pomažu u zgrušavanju krvi (trombocitopenija).

Ako dobijete bilo koju od gore navedenih nuspojava nakon što ste dobili Aucatzyl, **potražite hitnu medicinsku pomoć**.

Ostale moguće nuspojave

Ostale nuspojave navedene su u nastavku. Ako te nuspojave postanu teške ili ozbiljne, ili ako ste zabrinuti zbog njih, odmah obavijestite svog liječnika.

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- nizak broj bijelih krvnih stanica (leukopenija)
- niske razine limfocita, vrste bijelih krvnih stanica (limfopenija)
- neutropenija s vrućicom (febrilna neutropenija)
- mučnina
- zatvor
- proljev
- bol u trbuhu (abdomenu)
- povraćanje
- glavobolja
- poremećena funkcija mozga (encefalopatija)
- omaglica
- vrućica (pireksija)
- ubrzani otkucaji srca (tahikardija)
- nizak krvni tlak (hipotenzija)
- krvarenje (hemoragija)
- bol
- umor
- oticanje (edem)
- kašalj
- smanjen apetit
- bol u zglobovima (mišićno-koštana bol)
- osip
- gljivična infekcija
- gubitak težine
- problemi sa zgrušavanjem krvi (koagulopatija)
- visoke razine serumskog feritina, proteina koji pohranjuje željezo u tijelu (hiperferitinemija)
- povišenje jetrenih enzima uočeno u pretragama krvi.

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- zimica
- nakupljanje bijelih krvnih stanica koje oštećuje organe, uključujući koštanu srž, jetru i slezenu te uništava druge krvne stanice (hemofagocitna limfohistiocitoza)
- niske razine imunoglobulina (antitijela) u krvi što dovodi do visokog rizika od infekcije (hipogamaglobulinemija)
- upala sluznice usta (stomatitis)
- nepravilan rad srca (aritmija)
- zatajenje srca
- reakcija povezana s infuzijom, uključujući simptome poput vrućice, zimice, osipa ili poteškoća s disanjem

- nekontrolirano drhtanje ili drhtanje u jednom ili više dijelova tijela (tremor)
- zbunjenost (delirij).

Razvoj novih vrsta raka koje počinju u T-stanicama (sekundarna zloćudna bolest T-staničnog podrijetla) prijavljen je u bolesnika koji su uzimali druge CAR T lijekove.

Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju od gore navedenih nuspojava. Ako te nuspojave postanu teške ili ozbiljne, ili ako ste zabrinuti zbog njih, odmah obavijestite svog liječnika.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Aucatzyl

Sljedeće informacije namijenjene su samo liječnicima.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici infuzijske vrećice iza oznake „EXP“.

Čuvati i prevoziti zamrznuto u plinovitoj fazi tekućeg dušika $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nemojte odmrzavati lijek dok nije spreman za uporabu. Rok trajanja nakon odmrzavanja: 1 sat.

Nemojte ponovno zamrzavati.

Nemojte koristiti ovaj lijek ako je infuzijska vrećica oštećena ili curi.

Za neiskorištene lijekove ili otpadni materijal potrebno je slijediti lokalne smjernice o rukovanju otpadom ljudskog podrijetla.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Aucatzyl sadrži

Djelatna tvar je obekaptagen autoleucel. Lijek je pakiran u 3 ili više infuzijskih vrećica koje sadrže ciljani ukupni broj od 410×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica kako bi se omogućio režim podijeljenog doziranja.

Drugi sastojci su dinatrijev edetat, dimetilsulfoksid (DMSO), otopina ljudskog albumina i fiziološka otopina s fosfatnim puferom, koja se sastoji od kalijevog dihidrogenfosfata, natrijevog klorida, natrijevog hidrogenfosfata, kalijevog klorida i vode za injekcije (pogledajte dio 2, Aucatzyl sadrži natrij, kalij i dimetilsulfoksid (DMSO)).

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane ljudske krvne stanice.

Kako Aucatzyl izgleda i sadržaj pakiranja

Aucatzyl je bezbojna do blijedo žuta, vrlo opalescentna disperzija za infuziju. Isporučuje se u 3 ili više infuzijskih vrećica pojedinačno pakiranih unutar omota u metalnoj kaseti. Metalne kasete pakirane su u ModPak, koji se prevozi u kriotransporteru.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Njemačka

Tel: 00800 0825 0829 (besplatni broj vrijedi u svim zemljama EU-a)

Proizvođač

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”.

To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima (pogledajte dio 6.6 sažetka opisa svojstva lijeka):

Aucatzyl je namijenjen za autolognu primjenu.

Liječenje se sastoji od podijeljene doze za infuziju koja sadrži disperziju CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica u 3 ili više infuzijskih vrećica.

Ciljana doza lijeka Aucatzyl je 410×10^6 CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica koje se isporučuju u 3 ili više infuzijskih vrećica.

Režim liječenja sastoji se od podijeljene doze za infuziju koja se primjenjuje 1. dana i 10. dana (± 2 dana):

- Režim doziranja odredit će se prema opterećenju tumorskom masom procijenjenom postotkom blasta u koštanoj srži iz uzorka dobivenog unutar 7 dana prije početka limfodeplecije (pogledajte dio u nastavku - „Procjena koštane srži”).
- Osim toga, pogledajte certifikat koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC) i Planer rasporeda doziranja za stvarni broj stanica i volumene koje treba primijeniti infuzijom i za odabir odgovarajućeg režima doziranja.

Potvrdite dostupnost lijeka Aucatzyl prije početka limfodeplecijskog kemoterapijskog režima (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.4). Vrijeme proizvodnje (vrijeme od primitka leukaferaze do certifikacije lijeka) iznosi oko 20 (raspon: 17-43) dana.

Bolesnike treba klinički ponovno procijeniti prije primjene limfodeplecijske kemoterapije i lijeka Aucatzyl kako bi se osiguralo da je bolesnik podoban za terapiju.

Primanje i skladištenje lijeka Aucatzyl:

- Aucatzyl se isporučuje izravno u laboratorij za staničnu terapiju povezan s centrom za infuziju u kriotransporteru s plinovitom fazom tekućeg dušika (≤ -150 °C).
- Identitet bolesnika mora se podudarati s identifikatorima bolesnika na RfIC-u i naljepnici na infuzijskoj vrećici s lijekom Aucatzyl.
- **Potvrdite identitet bolesnika na infuzijskim vrećicama s identifikatorima bolesnika na kriotransporteru**, pogledajte Sliku 1. Obratite se tvrtki Autolus na 00800 0825 0829 ako postoje odstupanja između naljepnica i identifikatora bolesnika.
- Čuvajte infuzijsku(e) vrećicu(e) u metalnoj(im) kaseti(ama), prenesite Aucatzyl u plinovitu fazu tekućeg dušika s kontroliranim pristupom na lokaciji radi skladištenja na ≤ -150 °C (dok niste spremni za odmrzavanje i primjenu).
- **Vrijeme izvan okruženja plinovite faze tekućeg dušika treba držati na apsolutnom minimumu kako bi se izbjeglo prerano odmrzavanje lijeka (preporučuje se da ne prelazi 90 sekundi).**

Primjena

Strogo slijedite Upute za primjenu kako biste minimizirali pogreške doziranja.

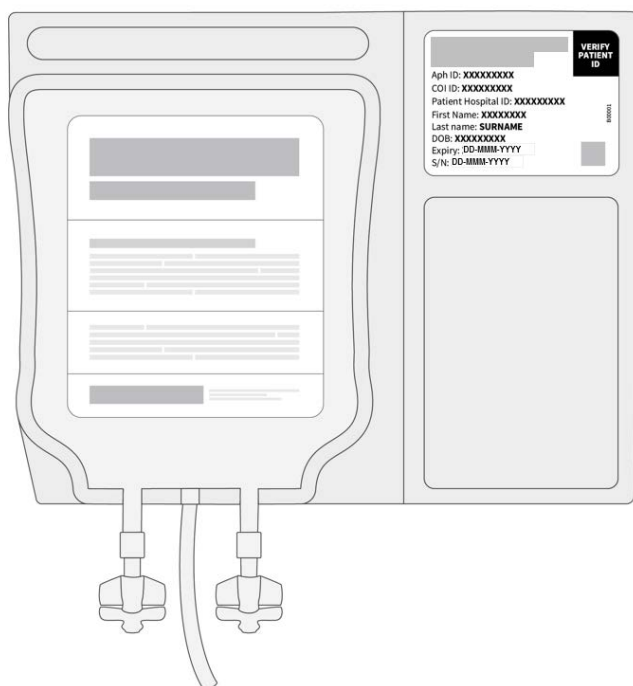
Aucatzyl je namijenjen samo za autolognu primjenu. Identitet bolesnika mora se podudarati s identifikatorima bolesnika na infuzijskoj vrećici s lijekom Aucatzyl. Nemojte primijeniti infuziju lijeka Aucatzyl ako informacije na naljepnici specifičnoj za bolesnika ne odgovaraju predviđenom bolesniku.

Priprema bolesnika za infuziju lijeka Aucatzyl

Procjena koštane srži

Procjena koštane srži mora biti dostupna iz uzorka biopsije i/ili aspirata dobivenog unutar 7 dana prije početka limfodeplecijske kemoterapije. Procjena koštane srži koristit će se za određivanje režima doziranja lijeka Aucatzyl: režim za veliko opterećenje tumorskom masom ako je postotak blasta $> 20\%$ ili režim za nisko opterećenje tumorskom masom ako je postotak blasta $\leq 20\%$, pogledajte Sliku 2.

Slika 1: Identifikatori specifični za bolesnika



Identifikator specifičan za bolesnika:

ID afereze
ID lanca identiteta
ID bolnice bolesnika
Ime i prezime bolesnika
Datum rođenja bolesnika

Ako su rezultati procjene koštane srži nejasni:

- Ponovite biopsiju ili aspiraciju (ali samo jednom). NAPOMENA: ponovljena biopsija ili aspirat mora se uzeti samo prije limfodeplecijske kemoterapije.
- Ako rezultati ostanu nejasni, nastavite s režimom za veliko opterećenje tumorskom masom (tj. primjenom doze od 10×10^6 1. dana) prema režimu podijeljene doze lijeka Aucatzyl prilagođenom opterećenju tumorskom masom.

Slika 2: Režim prilagođene podijeljene doze za opterećenje tumorskom masom

Režim doziranja za veliko opterećenje tumorskom masom
(blasti u koštanoj srži $> 20\%$ ili nejasno)

1. dan	10. dan (± 2 dana)
doza od 10×10^6 primijenjeno <i>štrcaljkom</i> *	doza od 100×10^6 primijenjeno <i>infuzijom u vrećici</i> ⁺ i doza od 300×10^6 primijenjeno <i>infuzijom u vrećici</i> ⁺

Režim doziranja za nisko opterećenje tumorskom masom (blasti u koštanoj srži $\leq 20\%$)

1. dan	10. dan (± 2 dana)
doza od 100×10^6 primijenjeno infuzijom u vrećici ⁺	doza od 10×10^6 primijenjeno štrcaljkom* i doza od 300×10^6 primijenjeno infuzijom u vrećici ⁺

* Pogledajte RfIC za točan volumen koji treba primijeniti štrcaljkom. Konfiguracija vrećice s 10×10^6 CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica uobičajeno sadrži višak i stoga je važno izvući samo navedeni volumen.

+ doze od 100×10^6 i 300×10^6 će se suspendirati u jednoj ili više infuzijskih vrećica.

Prijelazna terapija

Prijelazna terapija može se razmotriti prema izboru propisivača prije infuzije kako bi se smanjilo opterećenje tumorskom masom ili stabilizirala bolest.

Prethodno liječenje (limfodeplecijska kemoterapija)

- Potvrdite dostupnost lijeka Aucatzyl prije početka limfodeplecijske kemoterapije. Vrijeme proizvodnje (vrijeme od primitka leukaferaze do certifikacije lijeka) je oko 20 dana (raspon: 17-43 dana).
- Primijenite režim limfodeplecijske kemoterapije prije infuzije lijeka Aucatzyl: fludarabin (FLU) $30 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ intravenski i ciklofosamid (CY) $500 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ intravenski. FLU i CY davat će se zajedno tijekom 2 dana, a sam fludarabin treći i četvrti dan (ukupna doza: FLU 120 mg/m^2 ; CY 1000 mg/m^2). Za izmjene doze ciklofosfamida i fludarabina, pogledajte odgovarajuće sažetke opisa svojstava lijeka za ciklofosamid i fludarabin.
- Ponovna terapija limfodeplecijskom kemoterapijom u bolesnika koji nisu mogli primiti dozu lijeka Aucatzyl 1. dana kako je planirano može se razmotriti ako dođe do odgode doze lijeka Aucatzyl dulje od 10 dana. Limfodeplecijsku kemoterapiju ne treba ponavljati nakon primjene prve doze lijeka Aucatzyl. Primijenite infuziju lijeka Aucatzyl 3 dana (± 1 dan) nakon završetka limfodeplecijske kemoterapije (1. dan), omogućujući minimalno 48-satno ispiranje.

Liječenje lijekom Aucatzyl treba odgoditi u nekim rizičnim skupinama bolesnika. Ponovna terapija limfodeplecijskom kemoterapijom u bolesnika koji nisu mogli primiti dozu lijeka Aucatzyl 1. dana kako je planirano može se razmotriti ako postoji odgoda doze lijeka Aucatzyl od više od 10 dana. Za upravljanje toksičnostima, može biti potrebna odgoda druge podijeljene doze.

Premedikacija

- Kako bi se smanjio rizik od reakcije na infuziju, prethodno primijenite paracetamol (1000 mg peroralno) i difenhidramin $12,5$ do 25 mg intravenski oralno (ili ekvivalentni lijekovi) prije infuzije lijeka Aucatzyl. Ne preporučuje se profilaktička primjena sistemskih kortikosteroida.

Priprema lijeka Aucatzyl

Prije primjene, mora se potvrditi da se identitet bolesnika podudara s jedinstvenim informacijama o bolesniku na infuzijskoj vrećici lijeka Aucatzyl i RfIC-u predstavljenom na portalu Autolus Scheduling (zakazivanje), a RfIC će također biti dostavljen u kriotransporteru. Ukupan broj infuzijskih vrećica s lijekom Aucatzyl koje treba primijeniti također se mora potvrditi s podacima specifičnim za bolesnika u RfIC-u.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Unutar ustanove, Aucatzyl treba prenositi u zatvorenim, nelomljivim, nepropusnim spremnicima.

Ovaj lijek sadrži genetski modificirane ljudske krvne stanice. Pri rukovanju lijekom Aucatzyl, zdravstveni radnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nositi rukavice, zaštitnu odjeću i zaštitu za oči) kako bi izbjegli moguće prenošenje zaraznih bolesti.

Priprema prije primjene

- Čuvajte infuzijsku(e) vrećicu(e) u metalnoj(im) kaseti(ama) i prenesite Aucatzyl u plinovitu fazu tekućeg dušika s kontroliranim pristupom na lokaciji radi skladištenja na $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (dok ne budete spremni za odmrzavanje i primjenu).
- **Vrijeme izvan okruženja plinovite faze tekućeg dušika treba držati na apsolutnom minimumu kako bi se izbjeglo prerano odmrzavanje lijeka (preporučuje se da ne prelazi 90 sekundi).**

Planiranje prije pripreme lijeka Aucatzyl

RfIC specifičan za seriju bolesnika i Planer rasporeda doziranja bit će dostavljeni u kriotransporteru i putem portala Scheduling (zakazivanje).

Provjerite podudarau li se identifikatori bolesnika u RfIC-u i na infuzijskim vrećicama, Slika 1.

1. Pobrinite se da rezultati procjene koštane srži bolesnika budu dostupni (pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2, Procjena koštane srži).

NAPOMENA: Rezultati procjene blasta u koštanoj srži bolesnika koristit će se za odabir odgovarajućeg režima doziranja: režim za veliko opterećenje tumorskom masom ako je postotak blasta $> 20\%$ ili režim za nisko opterećenje tumorskom masom ako je postotak blasta $\leq 20\%$, pogledajte Sliku 1.

2. Planer rasporeda doziranja lijeka Aucatzyl, koji se dostavlja uz RfIC, pomaže odrediti odgovarajući režim doziranja koji je potrebno primijeniti 1. dana (3 dana (± 1 dan) nakon završetka limfodeplecijske kemoterapije) i 10. dana (± 2 dana). Zabilježite sljedeće informacije u Planer rasporeda doziranja:
 - a. Postotak blasta iz procjene koštane srži bolesnika.
 - b. Serijski broj(evi) vrećice lijeka Aucatzyl; broj vrste vrećice potrebne za svaku dozu; i navedeni volumen za primjenu putem štrcaljke (za dozu od 10×10^6) prepisani iz RfIC-a.
3. Popunjavanje Planera rasporeda doziranja lijeka Aucatzyl vodit će liječnika u pogledu broja vrećica i odgovarajuće potrebne doze te pripreme lijeka Aucatzyl za dozu 1. i 10. dana (± 2 dana). RfIC pruža više informacija i nalazi se unutar poklopca kriotransportera.

Prijenos i odmrzavanje

- Koristeći popunjeni Planer rasporeda doziranja za smjernice, prenesite SAMO kasetu(e) / infuzijsku(e) vrećicu(e) potrebnu(e) za određeni dan doziranja iz plinovite faze tekućeg dušika na lokaciji u odgovarajuću posudu za prijenos (tj. kriotransporter s plinovitom fazom tekućeg dušika, održavajući temperaturu $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) za prijevoz do mjesta odmrzavanja vrećice.
- Prenesite potrebne kasete jednu po jednu, potvrđujući serijske brojeve vrećice s lijekom Aucatzyl i identifikatore bolesnika na naljepnici svake infuzijske vrećice, pogledajte Sliku 1.
- **Vrijeme izvan okruženja plinovite faze tekućeg dušika treba držati na apsolutnom minimumu kako bi se izbjeglo prerano odmrzavanje lijeka (preporučuje se da ne prelazi 90 sekundi).**
- Ako je na određeni dani dan doziranja bilo potrebno više od jedne infuzijske vrećice, odmrznite jednu po jednu infuzijsku vrećicu. NEMOJTE vaditi sljedeće vrećice iz plinovite faze tekućeg dušika ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) dok se infuzija prethodne vrećice ne završi.
- Ostavite infuzijsku vrećicu s lijekom Aucatzyl u omotu, odmrznite je na temperaturi od $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ primjenom vodene kupelji ili metode suhog odmrzavanja dok u vrećici ne bude vidljivih

zamrznutih nakupina. Svaka se vrećica mora nježno masirati dok se stanice ne odmrznu. Odmrzavanje svake infuzijske vrećice traje između 2 i 8 minuta. Izvadite iz vodene kupelji ili uređaja za odmrzavanje odmah nakon završetka odmrzavanja. Pažljivo uklonite infuzijsku vrećicu iz omota pazeći da izbjegnute oštećenje vrećice i priključaka.

- Nježno pomiješajte sadržaj vrećice kako biste raspršili nakupine staničnog materijala i odmah primijenite bolesniku.
- Nemojte ponovno zamrzavati ili odlagati u hladnjak odmrznuti lijek.

Upute za infuziju

Aucatzyl je namijenjen samo za autolognu i intravensku primjenu. Za premedikaciju i dostupnost tocilizumaba ili odgovarajuće zamjenske terapije anti-IL-6 (npr. siltuksimab) pogledajte dio 4.2 sažetka opisa svojstva lijeka.

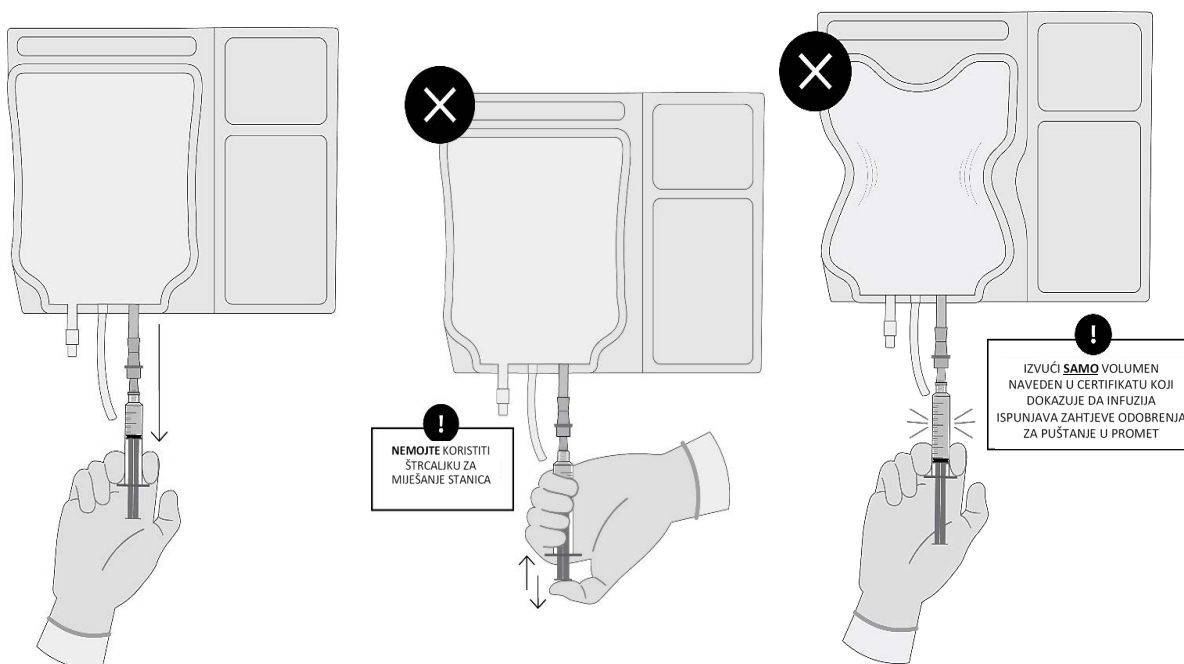
Identitet bolesnika mora se podudarati s identifikatorima bolesnika na certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC) i infuzijskoj vrećici s lijekom Aucatzyl.

Primjena doze za 10×10^6 CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica (infuzija na bazi štrcaljke)

Dozu stanica 10×10^6 treba primijeniti putem štrcaljke jer je to jedini način za isporuku volumena navedenog na RfIC-u. Povlačenje doze od 10×10^6 u štrcaljku treba provesti na sljedeći način:

- Pripremite i primijenite Aucatzyl koristeći aseptičnu tehniku.
- Nježno promiješajte sadržaj vrećice kako biste raspršili nakupine staničnog materijala.
- **Volumen koji treba primijeniti za dozu od 10×10^6 naveden je u RfIC-u.**
- Upotrijebite najmanju potrebnu štrcaljku s Luer-lock vrhom (1, 3, 5 ili 10 ml) s Luer-lock šiljkom za vrećicu kako biste **dobili volumen naveden u RfIC-u**.
 - o **NEMOJTE** koristiti filtar za leukodepleciju.
 - o **NEMOJTE** koristiti štrcaljku za miješanje stanica, **pogledajte Sliku 3.**

Slika 3: Smjernice za infuziju štrcaljkom za dozu od 10×10^6



- Napunite cijevi otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju prije infuzije.

- Nakon što se Aucatzyl uvuče u štrcaljku, provjerite volumen i primijenite kao intravensku infuziju (sporim potiskom otprilike 0,5 ml/minuta) kroz središnju vensku liniju (ili veliku perifernu vensku pristupnu liniju prikladnu za krvne proizvode).
- Obavite infuziju na sobnoj temperaturi unutar 60 minuta nakon odmrzavanja i isperite cijev s 60 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.
- Zbrinite sav neiskorišteni dio lijeka Aucatzyl (u skladu s lokalnim smjernicama za biološku sigurnost).

Primjena doze za 100×10^6 i/ili 300×10^6 CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica

- Pogledajte RfIC i Planer rasporeda doziranja za sljedeće pojedinosti:
 - o Volumen i ukupni broj CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica sadržanih u svakoj infuzijskoj vrećici.
 - o Doza koju treba primijeniti određenog dana doziranja i broj vrećica potrebnih za isporuku navedene doze CD19 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica.
 - o Ako je potrebno više od jedne vrećice, odmrznite sljedeću vrećicu nakon što se prethodna vrećica potpuno primijeni.
- Napunite cijevi otopinom natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju prije infuzije.
- Primijenite Aucatzyl intravenskom infuzijom pomoću gravitacije ili peristaltičke pumpe kroz središnju vensku liniju (ili veliku perifernu vensku pristupnu liniju prikladnu za krvne proizvode).
 - o **NEMOJTE** koristiti filtar za leukodepleciju.
 - o Moraju se primijeniti aseptične tehnike pri izvođenju venepunkcije, probijanja priključka i kroz proces primjene stanica.
 - o Nježno promiješajte sadržaj vrećice tijekom infuzije lijeka Aucatzyl kako biste raspršili nakupine stanica.
 - o Cjelokupni sadržaj infuzijske vrećice s lijekom Aucatzyl primijenite na sobnoj temperaturi unutar 60 minuta nakon odmrzavanja pomoću gravitacije ili peristaltičke pumpe. Nakon infuzije cijelog sadržaja infuzijske vrećice, isperite vrećicu s 30 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju, a zatim isperite cijev sa 60 ml otopine natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injekciju.
 - o Ponovite korake 1-3 za sve dodatne infuzijske vrećice potrebne za određeni dan doziranja. **Nemojte** započeti odmrzavanje sljedeće vrećice dok se ne završi infuzija prethodne vrećice.

Praćenje

- Bolesnike je potrebno svakodnevno pratiti 14 dana nakon prve infuzije u pogledu znakova i simptoma potencijalnog CRS-a, ICANS-a i drugih toksičnosti.
- Učestalost praćenja nakon prvih 14 dana potrebno je provoditi prema nahođenju liječnika i nastaviti tijekom najmanje 4 tjedna nakon infuzije.
- Uputite bolesnike da ostanu u neposrednoj blizini kvalificiranog centra za liječenje (unutar 2 sata od putovanja) tijekom najmanje 4 tjedna nakon prve infuzije.

Mjere koje treba poduzeti u slučaju nehotičnog izlaganja

U slučaju nehotičnog izlaganja treba se pridržavati nacionalnih smjernica za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Aucatzyl moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

S neiskorištenim lijekom i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom Aucatzyl (kruti i tekući otpad) mora se rukovati i zbrinuti ih kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla.

PRILOG IV.

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU UVJETNOG
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zaključci Europske agencije za lijekove:

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.