

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aucatzyl 410×10^6 ląstelių infuzinė dispersija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Aucatzyl (obekabtagenas autoleucelas) yra genetiškai modifikuotų autologinių ląstelių vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra T ląstelių, *ex vivo* transdukuotų naudojant lentivirusinį vektorių, išreiškiantį anti-CD19 chimerinį antigenų receptorių (CAR), kurį sudaro pelių anti-CD19 vienos grandinės kintamas fragmentas, susijungęs su 4-1BB kostimuliuojančiu domenu ir CD3-zeta signaliniu domenu.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename konkrečiam pacientui skirtame Aucatzyl infuziniame maišelyje yra obekabtageno autoleucelo, kuriame yra nuo serijos priklausanti gyvybingų CAR T ląstelių, koncentracija. Aucatzyl sudėtyje yra autologinių T ląstelių, genetiškai modifikuotų ekspresuoti anti-CD19 CAR teigiamas gyvybingas T ląsteles. Vaistinis preparatas yra supakuotas į 3 arba daugiau infuzijos maišelių, kuriuose yra ląstelių infuzinė dispersija, skirta bendrai rekomenduojamai 410×10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių, suspenduotų kriogeninio konservavimo tirpale, dozei infuzuoti. Dozės intervalas yra $308\text{--}513 \times 10^6$ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių.

Bendras gydymo tūris padalijamas į 3 arba daugiau kintamo tūrio maišelių, kuriuose yra $(10 + 100 + 300) \times 10^6$ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių, atsižvelgiant į dozavimą (žr. 4.2 skyrių).

Kiekybinė informacija apie vaistinį preparatą, įskaitant infuzinių maišelių (žr. 6 skyrių), kurių turinį reikia suleisti, skaičių, pateikiama leidimo infuzijai pažymėjime (angl. *Release for infusion certificate, RfIC*), esančiame transportavimo kriogeninio indo, naudojamo vaistiniam preparatui transportuoti, dangtyje.

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra 7,5 % dimetilsulfoksido (DMSO), iki 1 131 mg natrio ir 39 mg kalio vienoje bendroje dozėje (žr. 4.4 skyrių).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Infuzinė dispersija.

Bespalvė arba šviesiai gelsva, labai opalinė dispersija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Aucatzyl yra skirtas gydyti suaugusius 26 metų ir vyresnius pacientus, sergančius recidyvavusia arba atsparia gydymui (refrakterine) (r/ga) B ląstelių prekursoriaus ūmine limfoblastine leukemija (B ŪLL).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Aucatzyl būtina vartoti specializuotame gydymo centre. Šį vaistinį preparatą turi skirti gydytojas, turintis hematologinių piktybinių navikų gydymo patirties ir mokantis jį skirti pacientams, gydomiems šiuo vaistiniu preparatu, ir kontroliuoti jų būklę.

Prieš infuziją reikia paruošti bent vieną tocilizumabo dozę ir skubiosios pagalbos įrangą tam atvejui, jei pasireikštų citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS). Gydymo centre turi būti galimybė papildomas tocilizumabo dozes gauti per 24 valandas (žr. 4.4 skyrių). Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra (pvz., dėl Europos vaistų agentūros trūkumo kataloge nurodyto trūkumo), prieš infuziją turi būti galima naudoti tinkamą alternatyvų tocilizumabui CIS gydymą antiinterleukinu (IL)-6 (pvz., siltuksimabu).

Dozavimas

Aucatzyl skirtas tik autologiniam ir intraveniniam vartojimui (žr. 4.4 skyrių).

Tikslinė dozė yra 410×10^6 CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių (intervalas: $308\text{--}513 \times 10^6$ CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių), esančių 3 arba daugiau infuzinių maišelių.

Gydymo režimą sudaro suskaidyta dozė, kuri turi būti skiriama 1 ir 10 dienomis (± 2 dienos). Dozės režimas bus nustatomas pagal naviko naštą, įvertintą kaulų čiulpų (KČ) blastų procentine dalimi iš mėginio, gauto 7 dienų laikotarpiu iki limfocitų deplecijos pradžios (1 paveikslas).

Reikia laikytis *RfIC* ir Dozių tvarkaraščio plano (IIIA priedas), esančių kriogeninio indo dangtyje, kad būtų galima nustatyti faktinį ląstelių skaičių ir leidžiamus kiekius bei kliautis nustatant atitinkamą dozės režimą.

Kaulų čiulpų įvertinimas

KČ įvertinimas turi būti atliktas iš biopsijos ir (arba) aspirato mėginio, paimto 7 dienų laikotarpiu iki limfocitų deplecijos chemoterapijos pradžios. KČ įvertinimas bus naudojamas Aucatzyl dozės režimui nustatyti: Didelės naviko naštos režimas, jeigu blastų procentinė dalis yra $>20\%$, arba mažos auglio naštos režimas, jeigu blastų procentinė dalis yra $\leq 20\%$ (žr. 1 paveikslas).

Jeigu KČ įvertinimo rezultatai yra neaiškūs, biopsiją arba aspiratą reikia pakartoti (bet tik vieną kartą). Kartotinę biopsiją arba aspiraciją reikia atlikti tik prieš limfocitų deplecijos chemoterapiją.

Jeigu rezultatai lieka neaiškūs, reikia skirti didelės naviko naštos režimą (t. y. 10×10^6 dozės vartojimą 1 dieną pagal 1 paveikslas.).

1 paveikslas. Aucatzyl naviko naštos pakoreguotas suskaidytos dozės režimas
Didelės naviko naštos dozės režimas
 (Kaulo čiulpų blastų >20 % arba neaiškus)

1 diena	10 diena (±2 dienos)
10 × 10 ⁶ dozių, vartojamų švirkštu*	100 × 10 ⁶ dozių, vartojamų infuzija iš maišelio ⁺ ir 300 × 10 ⁶ dozių, vartojamų infuzija iš maišelio ⁺

Mažos naviko naštos dozavimo režimas
 (Kaulo čiulpų blastų ≤20 %)

1 diena	10 diena (±2 dienos)
100 × 10 ⁶ dozių, vartojamų infuzija iš maišelio ⁺	10 × 10 ⁶ dozių, vartojamų švirkštu* ir 300 × 10 ⁶ dozių, vartojamų infuzija iš maišelio ⁺

*Tikslus tūris, kurį reikia skirti švirkštu, yra nurodytas *RfIC*. 10 × 10⁶ CD19 CAR teigiamo gyvybingo T ląstelių maišelio konfigūracija yra su pertekliumi, todėl svarbu paimti tik nurodytą tūrį.

⁺100 × 10⁶ ir 300 × 10⁶ dozės bus suspenduotos viename arba keliuose infuzijos maišeliuose be pertekliaus.

Derinimo terapija

Derinimo terapija gali būti svarstoma gydytojo pasirinkimu prieš infuziją, siekiant sumažinti naviko naštą arba stabilizuoti ligą (žr. 5.1 skyrių).

Paruošiamasis gydymas (limfocitų skaičių mažinanti chemoterapija)

Limfocitų deplecijos chemoterapijos režimas turi būti skiriamas prieš Aucatzyl infuziją: fludarabinas (FLU) 30 mg/m² per parą į veną ir ciklofosfamidą (CY) 500 mg/m² per parą į veną –6 ir –5 dienomis, po to fludarabinas –4 ir –3 dienomis (bendra dozė: FLU – 120 mg/m²; CY 1 000 mg/m²). Ciklofosfamido ir fludarabino dozės pakeitimai nurodyti atitinkamose ciklofosfamido ir fludarabino preparato charakteristikų santraukose.

Pacientams, kurie negalėjo gauti Aucatzyl dozės 1 dieną, kaip planuota, gali būti svarstoma pakartoti limfocitų deplecijos chemoterapiją, jeigu Aucatzyl dozė vėluoja daugiau kaip 10 dienų. Limfocitų deplecijos chemoterapija neturėtų būti kartojama po pirmosios Aucatzyl dozės.

Aucatzyl infuzuojamas praėjus 3 dienoms (±1 diena) po limfocitų deplecijos chemoterapijos pabaigos (1 dieną), suteikiant mažiausiai 48 valandų pašalinimo iš organizmo laikotarpį.

Kai kurioms rizikos pacientų grupėms gydymą Aucatzyl reikia atidėti (žr. 4.4 skyrių). Gali prireikti atidėti antros suskaidytos dozės vartojimą toksiniam poveikiui suvaldyti.

Premedikacija

Kad sumažėtų infuzijos sukeltos reakcijos tikimybė, rekomenduojama likus 30 minučių iki Aucatzyl infuzijos pradžios skirti premedikaciją paracetamoliu (1 000 mg per burną) ir difenhidraminu (12,5–25 mg į veną arba per burną) ar lygiaverčiais vaistiniais preparatais.

Nerekomenduojama profilaktiškai vartoti sisteminių kortikosteroidų.

Priežastys atidėti gydymą

Aucatzyl gydymo atidėjimas, jeigu yra nepraėjusių sunkių nepageidaujamų reakcijų iš ankstesnių chemoterapijų, jeigu pacientas patiria sunkią tarpinę infekciją arba serga aktyvia transplantato prieš šeiminingą ligą. Jeigu pacientui reikia papildomo deguonies, Aucatzyl reikia infuzuoti tik remiantis gydančiojo gydytojo naudos / rizikos įvertinimu (jeigu manoma, kad tai tinkama).

Priežastys, dėl kurių reikia atidėti antrąją suskaidytą dozę

Po pirmosios suskaidytos dozės gali prireikti atidėti arba nutraukti gydymą, kad būtų galima suvaldyti nepageidaujamas reakcijas, kaip aprašyta 1 lentelėje.

1 lentelė. Dozės atidėjimas arba nutraukimas. Rekomendacijos, skirtos sumažinti nepageidaujamų reakcijų riziką

Nepageidaujama reakcija	Laipsnis ^a	Veiksmai
		Antroji suskaidyta dozė 10 diena (±2 dienos)
Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS) po pirmosios suskaidytos dozės	2 laipsnis	Apsvarstykite galimybę atidėti Aucatzyl infuziją iki 21 dienos, kad CIS galėtų susilpnėti iki 1 laipsnio arba labiau. Jeigu CIS išlieka po 21 dienos, antrosios dozės nevartokite.
	≥3 laipsnis	Nutraukite gydymą.
Su imuninėmis ląstelėmis siejamas neurotoksiškumo sindromas (ICANS) po pirmosios suskaidytos dozės (žr. 4.4 skyrių).	1 laipsnis	Apsvarstykite galimybę atidėti Aucatzyl infuziją iki 21 dienos, kad ICANS visiškai praeitų. Jeigu ICANS išlieka po 21 dienos, antrosios dozės nevartokite.
	≥2 laipsnis	Nutraukite gydymą.
Toksinis poveikis plaučiams arba širdžiai po pirmosios suskaidytos dozės ^{b, c}	≥3 laipsnis	Nutraukite gydymą.
Sunki tarpinė infekcija Aucatzyl infuzijos metu (gali paveikti pirmąją ir antrąją dozes) (žr. 4.4 skyrių) ^b	≥3 laipsnis	Apsvarstykite galimybę atidėti Aucatzyl infuziją iki 21 dienos, kol bus laikoma, kad sunki tarpinė infekcija yra kontroliuojama. Jeigu sunki tarpinė infekcija išlieka po 21 dienos, antrosios dozės nevartokite.
Papildomo deguonies poreikis (gali paveikti pirmąją ir antrąją dozes) ^{b, c}	≥3 laipsnis	Apsvarstykite galimybę atidėti gydymą Aucatzyl iki 21 dienos tik tuo atveju, jeigu CIS sumažėjo iki 1 laipsnio arba labiau, o ICANS visiškai praėjo. Jeigu nepageidaujama reakcija išlieka po 21 dienos, antrosios dozės nevartokite.
Kitos kliniškai reikšmingos nepageidaujamos reakcijos po pirmosios suskaidytos dozės ^b	≥3 laipsnis	Apsvarstykite galimybę atidėti Aucatzyl infuziją iki 21 dienos tik tuo atveju, jeigu CIS sumažėjo iki 1 laipsnio arba labiau, o ICANS visiškai praėjo. Jeigu nepageidaujama reakcija išlieka po 21 dienos, antrosios dozės nevartokite.

-
- ^a Remiantis bendraisiais nepageidaujamų reiškinių terminijos kriterijais (CTCAE) v5.0. 1 laipsnis yra lengvas, 2 laipsnis yra vidutinio sunkumo, 3 laipsnis yra sunkus, o 4 laipsnis yra pavojingas gyvybei. Pritaikytas pagal Nacionalinio visapusio vėžio tinklo (angl. National Comprehensive Cancer Network) v2.2024 gydymo gaires „Su CAR T ląstelėmis susijusio toksinio poveikio valdymas“ ir ASTCT/ASBMT sutarimą.
- ^b Dėl 1 arba 2 laipsnio reiškinių antrosios dozės atidėti nereikia.
- ^c Jeigu O₂ prisotinimas yra mažesnis nei 92 % dėl sveikatos sutrikimų.

Stebėjimas

Pacientai turi būti kasdien stebimi 14 dienų po pirmosios infuzijos, kad būtų nustatyti galimo CIS, su imuninėmis ląstelėmis siejamas neurotoksiškumo sindromas (angl. immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS) ir kito toksinio poveikio požymiai ir simptomai (žr. 4.4 skyrių).

Stebėjimo dažnumas po pirmųjų 14 dienų turi būti parenkamas gydytojo nuožiūra ir turi būti tęsiamas mažiausiai 4 savaites po to.

Pacientams turi būti nurodyta bent 4 savaites po pirmosios infuzijos likti arti specializuoto gydymo centro (2 valandų kelio atstumu).

Ypatingos populiacijos

Senyviems pacientams

Vyresniems nei 65 metų pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vaikų populiacija

Aucatzyl saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Aucatzyl skirtas tik autologiniam ir vartojimui į veną.

Vartojimo nurodymų reikia griežtai laikytis, kad būtų kuo mažiau dozavimo klaidų.

- Leukocitų deplecijos filtro naudoti negalima. Vaistinio preparato negalima švitinti.
- Aucatzyl Dozių tvarkaraščio planas (kuriame įrašyta paciento KČ blastų procentinė dalis ir duomenys iš *RfIC*) pateikiama su *RfIC* ir padeda nustatyti tinkamą dozės režimą, kuris turi būti skiriamas 1 ir 10 dieną (± 2 dienos). *RfIC* ir dozių planas yra kriogeninio indo dangtyje.
- Aucatzyl atšildymo, perpilimo ir infuzijos laikas turi būti suderintas.
- Būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka konkrečią paciento informaciją ant infuzijos maišelio ir *RfIC*. Neinfuzuokite, jeigu konkretaus paciento etiketėje pateikta informacija nesutampa.
- Taip pat reikia patvirtinti bendrą infuzinių maišelių, kurių turinį numatoma suleisti, skaičių atsižvelgiant į specifinę paciento informaciją leidimo infuzijai pažymėjime (*RfIC*), žr. 6.6 skyrių.
- Tūris, kurį reikia suvartoti 10×10^6 dozei skirti, nurodytas *RfIC*. Pagal *RfIC* nurodytą dozavimo tūrį naudokite švirkštą mažiausiu būtinu Luerio jungties galiuku.
- Jeigu reikia daugiau nei vieno maišelio, vėlesnius maišelius reikia atšildyti tik visiškai suleidus ankstesnį maišelį.
- Visą Aucatzyl infuzijos maišelio turinį (100×10^6 ir 300×10^6) reikia infuzuoti kambario temperatūroje per 60 minučių po atšildymo (infuzijos sparta – nuo 0,1 iki 27 ml/min.) naudojant sunkio jėgos arba peristaltinį siurbį.

10 × 10⁶ CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių dozės suvartojimas (infuzija švirkštu)

10 × 10⁶ ląstelių dozę reikia suvartoti švirkštu, nes tai yra vienintelis būdas suleisti *RfIC* nurodytą tūrį.
10 × 10⁶ ląstelių dozę įtraukti į švirkštą reikia taip:

- Paruoškite ir suleiskite Aucatzyl aseptiniu būdu, dėvėdami pirštines, apsauginius drabužius ir akių apsaugos priemonės, kad išvengtumėte galimo infekcinių ligų perdavimo.
- Atsargiai sumaišykite maišelio turinį, kad išsklaidytumėte ląstelinės medžiagos gumulėlius.
- **Tūris, kurį reikia suvartoti 10 × 10⁶ dozei skirti, nurodytas *RfIC*.**
- Naudokite mažiausio Luerio jungties antgalio švirkštą (1, 3, 5 arba 10 ml) su Luerio jungties maišelio smaigu (arba lygiaverčiu) reikalingą *RfIC* nurodytam tūrio įtraukti.
 - o **NENAUDOKITE** leukocitų deplecijos filtro.
 - o **NENAUDOKITE** švirkšto ląstelėms maišyti.
- Prieš infuziją užpildykite vamzdelius 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.
- Įtraukę Aucatzyl į švirkštą, patikrinkite tūrį ir suleiskite infuziją į veną (lėtai stumdami maždaug 0,5 ml/min.) per centrinę veninę liniją (arba didelės periferinės venos prieigos vietą, tinkamą kraujo preparatams).
- Užbaikite infuziją kambario temperatūroje per 60 minučių po atšildymo ir praplaukite vamzdelių liniją 60 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.
- Visą nepanaudotą Aucatzyl kiekį išmeskite laikydamiesi vietinių nurodymų.

Dozė 100 × 10⁶ ir (arba) 300 × 10⁶ CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių

- Daugiau informacijos žr. *RfIC*:
 - o Kiekviename infuzijos maišelyje esantis tūris ir bendras CD19 CAR teigiamas gyvybingų T ląstelių skaičius.
 - o Priklausomai nuo paciento infuzijos maišelio konfigūracijos ir ligos naštos, dozė gali būti suspenduota viename arba keliuose infuzijos maišeliuose, kurie bus skiriami 1 arba 10 dieną. Dėl dozės, kuri turi būti suleista nurodytą dozavimo dieną, ir maišelių, reikalingų nurodytai CD19 CAR teigiamai gyvybingai T ląstelių dozei suleisti, žr. *RfIC* ir Dozių tvarkaraščio planą. Jeigu reikia daugiau nei vieno maišelio, vėlesnį maišelį atšildykite tik visiškai suleidę ankstesnį maišelį.
- Prieš infuziją užpildykite vamzdelius 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.
- Suleiskite Aucatzyl sunkio jėgos arba peristaltiniu siurbliu palaikoma infuzija į veną pro centrinę veninę liniją (arba didelės periferinės venos prieigos vietą, tinkamą kraujo preparatams).
 - o **NENAUDOKITE** leukocitų deplecijos filtro.
 - o Aseptiniai metodai turi būti taikomi atliekant venos pradūrimą (jeigu taikoma), praduriant prievadus ir naudojant ląstelių suleidimo procesą.
- Aucatzyl infuzijos metu atsargiai sumaišykite maišelio turinį, kad išsklaidytumėte ląstelių gumuliukus.
- Per 60 minučių po atšildymo suleiskite visą Aucatzyl infuzijos maišelio turinį kambario temperatūroje, naudodamiesi sunkio jėga arba peristaltiniu siurbliu.
 - o Suleidus visą infuzinio maišelio turinį, išplaukite maišelį 30 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, tada praplaukite vamzdelio liniją 60 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.
 - o Pakartokite 1–3 veiksmus su visais papildomais infuzijos maišeliais, reikalingais nurodytą dozavimo dieną. **NEPRADĖKITE** kito maišelio atšildymo, kol neužbaigta ankstesnio maišelio infuzija.

Išsamios Aucatzyl ruošimo, vartojimo instrukcijos, bei priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju ir atliekų tvarkymo metu, pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei

medžiagai.

Reikia atsižvelgti į limfocitų deplecijos chemoterapijos kontraindikacijas.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Turi būti taikomi pažangiosios terapijos ląstelių pagrindu pagamintų vaistinių preparatų atsekamumo reikalavimai. Siekiant užtikrinti atsekamumą vaistinio preparato pavadinimą, serijos numerį ir gydytojo paciento vardą bei pavardę reikia saugoti 30 metų nuo vaistinio preparato tinkamumo pabaigos datos.

Autologinis vartojimas

Aucatzyl skirtas tik autologiniam vartojimui ir jo jokiais aplinkybėmis negalima skirti kitiems pacientams. Aucatzyl negalima skirti, jeigu vaistinio preparato etiketėse ir *RfIC* esantys duomenys neatitinka paciento tapatybės.

Bendrosios nuostatos

Prieš pradėdant taikyti limfocitų deplecijos chemoterapiją, būtina įsitikinti, kad Aucatzyl turimas.

Prieš skiriant limfocitų deplecijos chemoterapiją ir Aucatzyl reikia kliniškai iš naujo įvertinti pacientus, kad būtų užtikrinta, jog nėra priešasčių atidėti gydymą.

Būtina atsižvelgti į įspėjimus ir atsargumo priemones dėl limfocitų deplecijos chemoterapijos.

Priežastys, dėl kurių gydymą reikia atidėti arba nutraukti

Aucatzyl negalima skirti pacientams, sergantiems kliniškai reikšmingomis aktyviomis sisteminėmis infekcijomis, esant rimtų saugumo problemų, kilusių po limfocitų deplecijos chemoterapijos, arba pacientams, kuriems jų sveikatos būklei gydyti reikalingas papildomas deguonis (žr. 4.2 skyrių).

Citokinių išsiskyrimo sindromas (CIS)

Po gydymo Aucatzyl fiksuota CIS atvejų (žr. 4.8 skyrių). CIS yra labiau tikėtinas pacientams, turintiems didelę naviko naštą. CIS gali atsirasti iki 23 dienų laikotarpiu po infuzijos. Po Aucatzyl infuzijos buvo fiksuota sunkių nepageidaujamų reakcijų. Apskritai, CIS po CAR T gydymo gali būti pavojingas gyvybei.

Pacientams reikia patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jeigu bet kuriuo metu atsirastų CIS požymių ar simptomų.

Atsiradus pirmajam CIS požymiui pacientas turi būti laiku įvertintas dėl priežiūros ligoninėje ir gydymo poreikio pagal 2 lentelę pateiktas rekomendacijas ir dėl palaikomosios priežiūros. Esant CIS reikia vengti vartoti mieloidinius augimo faktorius, pvz., granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (G-CSF) arba granulocitų makrofagų kolonijas stimuliuojantį faktorių (GM-CSF), nes tai gali pabloginti CIS simptomus.

14 dienų po pirmosios infuzijos pacientai turi būti kasdien stebimi dėl galimo CIS požymių ir simptomų. Dažniausios CIS apraiškos buvo karščiavimas, hipotenzija ir hipoksija. Stebėjimo dažnumas po pirmųjų 14 dienų turi būti parenkamas gydytojo nuožiūra ir turi būti tęsiamas mažiausiai 4 savaites po infuzijos (žr. 4.2 skyrių).

CIS turi būti valdoma atsižvelgiant į paciento klinikinę būklę ir pagal CIS klasifikavimo bei valdymo gaires, pateiktas 2 lentelėje. Atsiradus pirmajam CIS požymiui turi būti pradėtas gydymas tocilizumabu arba tocilizumabu ir kortikosteroidais.

Prieš Aucatzyl infuziją įsitikinkite, kad kiekvienas pacientas 24 valandas turėtų tiesioginę prieigą prie tocilizumabo. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra, prieš infuziją turi būti prieinamas CIS gydymui tinkamas alternatyvus anti-IL-6 preparatas (pvz., siltuksimabas).

Kai pacientų CIS yra sunkios formos arba nereaguoja į gydymą, turi būti apsvastyta, ar nereikia įvertinti dėl hemofagocitinės limfohistiocitozės (HLH) / makrofagų aktyvinimo sindromo (MAS).

Prieš pradėdant antrąją suskaidytą infuziją / dozę, reikia užtikrinti bet kurio tebesančio >2 laipsnio CIS sumažinimą iki 1 laipsnio arba silpnescio.

2 lentelė. CIS klasifikavimo ir valdymo gairės

CIS laipsnis ^a	Anti-IL-6 terapija ^b	Kortikosteroidai ^c
1 laipsnis Karščiavimas ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	Kai pacientų CIS ilgalaikis (>3 dienos) arba pasireiškia reikšmingų simptomų, gretutinių ligų ir (arba) yra pacientai yra vyresnio amžiaus, į veną per 1 valandą suleiskite 1 dozę 8 mg/kg tocilizumabo (ne daugiau kaip 800 mg).	NT
2 laipsnis Karščiavimas esant hipotenzijai, kai nereikia vazopresorių ir (arba) Hipoksija, kuriai reikia mažo srauto nosies kaniulės arba prapūtimo.	8 mg/kg tocilizumabas į veną per 1 valandą (ne daugiau kaip 800 mg/dozė). Jeigu pagerėjimo nėra, pakartokite tocilizumabą; ne daugiau kaip 3 dozės per 24 valandas, iš viso ne daugiau kaip 4 dozės. Jeigu nereaguoja į gydymą tocilizumabu ir kortikosteroidais, galima pridėti siltuksimabo.	Esant nuolatinei gydymui atspariai hipotenzijai po 1-2 dozių gydymo anti-IL-6: kas 12–24 valandas vartokite 10 mg deksametazono į veną.
3 laipsnis Karščiavimas esant hipotenzijai, kuriai reikalingas vazopresorius su vazopresinu arba be jo ir (arba) hipoksija, dėl kurios reikia deguonies pro didelio srauto nosies kaniulę, veido kaukės, nereversinės kaukės arba „Venturi“ kaukės.	Tocilizumabas pagal 2 laipsnio nurodymus ^c , jeigu maksimali dozė nepasiekama per 24 valandų laikotarpį.	Deksametazono 10 mg į veną kas 6–12 valandų. Jeigu atsparus gydymui, gydoma kaip nurodyta esant 4 laipsniui.
4 laipsnis Karščiavimas esant hipotenzijai, kuriai reikia kelių vazopresorių (išskyrus vazopresiną), ir (arba) Hipoksija, kuriai reikalingas teigiamas slėgis (pvz., CPAP, BiPAP, intubacija ir mechaninė ventiliacija).	Tocilizumabas pagal 2 laipsnio nurodymus ^c , jeigu maksimali dozė nepasiekama per 24 valandų laikotarpį.	Deksametazono 10 mg į veną kas 6 valandas. Jeigu nepadeda, apsvastykite 3 metilprednizolono dozes po 1 000 mg į veną. Jeigu nepadeda, galbūt vartokite dozes kas 12 valandų.

BiPAP – dviejų lygių teigiamas kvėpavimo takų slėgis; CPAP– nuolatinis teigiamas kvėpavimo takų slėgis; CIS – citokinų išsiskyrimo sindromas; CTCAE – bendrieji nepageidaujamų reiškinų terminijos kriterijai (angl. Common Terminology Criteria for Adverse Events); IL – interleukinas; NT – netaikoma; NCI – nacionalinis vėžio institutas (angl. National Cancer Institute).

^a Remiantis ASTCT / ASBMT – Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugijos (angl. American Society for Transplantation and Cellular Therapy) / Amerikos kraujo ir čiulpu

- transplantacijos draugijos (angl. American Society for Blood and Marrow Transplantation) sutartine klasifikacija ir NCI CTCAE 5.0 versija.
- ^b Žr. kiekvieno preparato skyrimo informaciją.
- ^c Po kiekvienos dozės įvertinkite, ar reikia tolesnės dozės.

Su imunitiniais ląstelėmis siejamas neurotoksiškumo sindromas (ICANS)

Buvo fiksuota AUCATZYL gydytų pacientų sunkių, gyvybei pavojingų arba mirtinų neurologinių nepageidaujamų reakcijų, dar vadinamų ICANS (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus reikia stebėti, ar nėra ICANS požymių ir simptomų, ir jiems reikia patarti nedelsiant kreiptis į gydytoją, jeigu bet kuriuo metu atsiranda neurotoksiškumo požymių arba simptomų. Laikini neurologiniai simptomai gali būti nevienalyčiai ir apimti encefalopatiją, afaziją, letargiją, galvos skausmą, tremorą, ataksiją, miego sutrikimą, nerimą, susijaudinimą ir psichozės požymius. Sunkios reakcijos apima traukulius ir prislopintą sąmonės lygį.

Atmeskite kitas neurologinių požymių arba simptomų priežastis. Būkite atsargūs, kai skirate vaistinius preparatus, kurie gali sukelti centrinės nervų sistemos (CNS) slopinimą, išskyrus prieštraukulinius vaistinius preparatus, kuriuos reikia vartoti atsižvelgiant į ICANS, kaip nurodyta 3 lentelėje. Jeigu yra ≥ 2 laipsnio neurotoksiškumas, atlikite elektroencefalogramą (EEG) dėl traukulių aktyvumo.

Jeigu ICANS reiškinio metu įtariamas gretutinis CIS, reikia skirti šiuos gydymo būdus:

- Kortikosteroidai pagal agresyvesnę intervenciją, pagrįstą CIS ir ICANS klasėmis, nurodytomis 2 lentelėje ir 3 lentelėje.
- Tocilizumabas pagal CIS klasę, nurodytą 2 lentelėje.
- Gydymas nuo traukulių, atsižvelgiant į ICANS, kaip nurodyta 3 lentelėje.

Jeigu įtariamas ICANS, bent du kartus per dieną turėtų būti atliekamas neurologinis įvertinimas ir klasifikavimas, įtraukiant kognityvinį vertinimą ir motorinį silpnumą. Atsiradus pirmajam neurotoksiškumo požymiui turi būti konsultuojamasi su neurologu, taip pat atliekamas MRT tyrimas su kontrastine medžiaga ir be jos (arba smegenų KT, jeigu MRT neįmanoma atlikti) esant ≥ 2 laipsnio neurotoksiškumui.

Jeigu įtariamas ICANS, gydoma pagal 3 lentelėje pateiktas rekomendacijas. Pacientams rekomenduojama hidracija į veną kaip aspiracijos prevencijos priemonė. Esant sunkiam arba gyvybei pavojingam neurologiniam toksiškumui teikite intensyvios priežiūros palaikomąją terapiją.

Turi būti skiriamas tinkamas terapinis gydymas, o prieš pradedant antrąją suskaidytą infuziją / dozę turi būti užtikrintas bet kurio tebesančio >1 laipsnio ICANS pranykimas (žr. 4.2 skyrių).

3 lentelė. ICANS nepageidaujamų reakcijų klasifikavimo ir valdymo gairės (visų laipsnių)

ICANS laipsnis ^a	Kartu yra CIS	Kartu nėra CIS
1 laipsnis ICE įvertis ^b : 7–9 be sąmonės lygio nuslopimo.	8 mg/kg tocilizumabas į veną per 1 valandą (ne daugiau kaip 800 mg/dozė). ^c	• Palaikomoji priežiūra.
2 laipsnis ICE įvertis ^b : 3–6 ir (arba) lengvas mieguistumas, kai pabundama nuo balso.	Tocilizumabas pagal 1 laipsnį ^c , Papildomas gydymas, žr. stulpelį „Kartu nėra CIS“.	• Palaikomoji priežiūra. • 1 dozė deksametazono 10 mg į veną ir pakartotinis įvertinimas. Galima kartoti kas 6–12 valandų, jeigu nėra pagerėjimo. • Galbūt skirkite traukulius

	Jeigu neurotoksiškumas susijęs su ≥ 2 laipsnio CIS, apsvarstykite galimybę perkelti pacientą į ITS.	profilaktiką traukulius slopinančiais vaistiniais preparatais (pvz., levetiracetamu).
3 laipsnis ICE įvertis ^b : 0–2 ir (arba) Nuslopęs sąmonės lygis, kai atsibundama tik nuo liečiamojo stimuliavimo ir (arba) Bet koks židininis arba generalizuotas klinikinis priepuolis, kuris greitai praeina, arba nekonvulsiniai EEG matomi priepuoliai, kurie praeina įsikišus. ir (arba) Židininė arba vietinė edema neurologiniuose atvaizduose.	Tocilizumabas pagal 1 laipsnį ^c Papildomas gydymas, žr. stulpelį „Kartu nėra CIS“.	• Rekomenduojama priežiūra ITS. • 10 mg deksametazono į veną kas 6 valandas arba 1 mg/kg metilprednizolono į veną kas 12 valandų. • Jeigu pacientas nuolat patiria ≥ 3 laipsnio neurotoksinę poveikį, apsvarstykite galimybę kas 2–3 dienas kartoti neurologinį vizualizavimą (KT arba MRT). • Galbūt skirkite traukulius slopinančiais vaistiniais preparatais (pvz., levetiracetamu).
4 laipsnis ICE įvertis ^b : 0 (pacientas yra nepabudinamas ir negali atlikti ICE) ir (arba) Stuporas arba koma ir (arba) Gyvybei pavojingas ilgalaikis priepuolis (≥ 5 minutės) arba pasikartojantys klinikiniai ar elektriniai priepuoliai, be grįžimo į pradinius rodiklius tarp jų ir (arba) difuzinė smegenų edema neurologiniuose atvaizduose, decerebracinė arba dekortikacinė poza, arba regos nervo disko edema, kranialinio nervo VI paralyžius arba Kušingo triada.	Tocilizumabas pagal 1 laipsnį ^c Papildomas gydymas, žr. stulpelį „Kartu nėra CIS“.	• Priežiūra ITS, galbūt reikalinga dirbtinė ventiliacija kvėpavimo takams apsaugoti. • Didelės dozės steroidai. • Jeigu pacientas nuolat patiria ≥ 3 laipsnio neurotoksinę poveikį, apsvarstykite galimybę kas 2–3 dienas kartoti neurologinį vizualizavimą (KT arba MRT). • Gydykite konvulsinę epilepsiją pagal įstaigos gaires.

ASTCT – Amerikos transplantacijos ir ląstelių terapijos draugija (angl. *American Society for Transplantation and Cellular Therapy*); ASBMT – Amerikos kraujo ir čiulpų transplantacijos draugija (angl. *American Society for Blood and Marrow Transplantation*); CAT – chimerinis antigeno receptorių; CIS – citokinų išsiskyrimo sindromas; KT – kompiuterinė tomografija; ICE – su imuninėmis ląstelėmis siejam encefalopatija (angl. *immune effector cell-associated encephalopathy*); EEG – elektroencefalograma; ICANS – su imunine sistema susijęs neurotoksiškumo sindromas (angl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*); IKS – intrakranialinis slėgis; ITS – intensyviosios terapijos skyrius; IL – interleukinas; IV – į veną; MRT – magnetinio rezonanso tomografija; NCCN – Nacionalinis visapusiškas vėžio tinklas (angl. *National Comprehensive Cancer*

Network).

- ^a Pritaikyta pagal ASTCT/ASBMT ICANS konsensusą ir NCCN gaires v1.2025 dėl su CAR T ląstelėmis susijusio toksinio poveikio valdymo. ICANS laipsnis nustatomas pagal sunkiausią reiškinį (ICE įvertį, sąmoningumo lygį, traukulius, išvadas dėl motorikos, pakilusį IKS / cerebrinę edemą), nepriskirtiną jokiai kitai priežastimi.
- ^b Nuslopęs sąmonės lygis neturėtų būti susijęs su jokia kita priežastimi (pvz., nevartota raminamųjų vaistinių preparatų).
- ^c Jeigu reikia, pakartokite tocilizumabą kas 8 valandas, jeigu nereaguojama į IV skysčius arba papildomo deguonies padidinimą. Apsiribokite ne daugiau kaip 3 dozėmis per 24 valandas, iš viso – 4 dozėmis. Jeigu tocilizumabo neturima, reikia skirti tinkamą alternatyvų gydymą anti-IL-6 (pvz., siltuksimabą).

Ilgalaikės citopenijos

Tyrime „FELIX“ 3 arba aukštesnio laipsnio ilgalaikės citopenijos po Aucatzyl infuzijos pasireiškė labai dažnai ir tai buvo trombocitopenija ir neutropenija (žr. 4.8 skyrių). Po limfocitų deplecijos chemoterapijos ir Aucatzyl infuzijos pacientams citopenijos gali pasireikšti kelias savaites. Dauguma pacientų, kuriems 1 mėnesį po gydymo Aucatzyl pasireiškė 3 laipsnio citopenija, 3 mėnesį ji susilpnėjo iki 2 arba žemesnio laipsnio.

Po Aucatzyl infuzijos reikia stebėti pacientų kraujo rodiklius. Ilgalaikės citopenijos turi būti gydomos pagal įstaigos rekomendacijas.

Sunkios infekcijos

Aucatzyl negalima skirti pacientams, sergantiems kliniškai reikšmingomis aktyviomis sisteminėmis infekcijomis. Prieš Aucatzyl infuziją, jos metu ir po jos pacientus reikia stebėti, ar nėra infekcijos požymių bei simptomų, ir tinkamai gydyti. Turi būti skiriamas tinkamas profilaktinis ir terapinis infekcijų gydymas (žr. 4.2 skyrių) ir prieš pradėdant antrąją dozę turi būti užtikrintas visiškas sunkios gretutinės infekcijos išgydymas.

Pacientams po Aucatzyl vartojimo pasireiškė sunkių infekcijų, įskaitant gyvybei pavojingas ar mirtinas infekcijas. Pacientams po Aucatzyl infuzijos buvo stebėta 3 arba aukštesnio laipsnio febrilinė neutropenija (žr. 4.8 skyrių) ir ji gali būti kartu su CIS. Febrilinės neutropenijos atveju infekcija turi būti įvertinama ir suvaldoma naudojant plataus spektro antibiotikus, skysčius ir kitą palaikomąją priežiūrą, pagal medicinines indikacijas.

Fiksuota pacientų, kurių imuninė sistema slopinama, gyvybei pavojingų ir mirtinų oportunistinių infekcijų, įskaitant išplitusias grybelines infekcijas ir virusų pakartotini suaktyvėjimą (pvz., HHV-6). Reikia apsvarstyti šių infekcijų galimybę pacientams, turintiems neurologinių reiškinių, ir atlikti tinkamus diagnostinius įvertinimus.

Virusų pakartotinis suaktyvėjimas

Virusų pakartotinis suaktyvėjimas, pvz., HBV pakartotinis suaktyvėjimas, gali pasireikšti pacientams, gydomiems vaistiniaisiais preparatais prieš B ląsteles, ir gali sukelti žaibinį hepatitą, kepenų nepakankamumą ir mirtį.

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemiją sukelia B ląstelių aplazija ir buvo vertinama kaip normalių B ląstelių deplecijos CD19 CAR T terapijos pasekmė. Aucatzyl gydytiems pacientams pasireiškė hipogamaglobulinemija (žr. 4.8 skyrių).

Dėl hipogamaglobulinemijos pacientai įgyja polinkį tapti jautresniems infekcijoms. Imunoglobulino koncentracija turi būti stebima po gydymo Aucatzyl ir valdoma pagal įstaigos gaires, įskaitant

atsargumo priemonės nuo infekcijų, antibiotikus arba antivirusinę profilaktiką ir imunoglobulino pakeitimą.

Hemofagocitinė limfohistiocitozė ir makrofagų aktyvinimo sindromas

Po gydymo Aucatzyl fiksuota HLH / MAS sindromo atvejų (žr. 4.8 skyrių). Gydymas turi būti atliekamas pagal įstaigos standartus.

Ankstesnė kamieninių ląstelių transplantacija (TPŠL)

Nerekomenduojama pacientams vartoti Aucatzyl 3 mėnesių laikotarpiu iki alogeninės hematopoetinės kamieninių ląstelių transplantacijos (HKLT) dėl rizikos, kad Aucatzyl pablogins TPŠL.

Leukoferezė Aucatzyl gamybai turi būti atliekama praėjus mažiausiai 3 mėnesiams po alogeninės HKLT.

Antriniai piktybiniai navikai, įskaitant T ląstelių kilmės

Aucatzyl gydomiems pacientams gali išsivystyti antriniai piktybiniai navikai. T ląstelių piktybiniai navikai buvo nustatyti po hematologinių piktybinių navikų gydymo į BCMA arba CD19 nukreipta CAR T ląstelių terapija. T ląstelių piktybinių navikų, įskaitant CAR teigiamus piktybinius navikus, buvo fiksuota praėjus nuo kelių savaičių ir iki kelerių metų po į CD19 arba BCMA nukreiptos CAR T ląstelių terapijos. Buvo mirtinų baigčių.

Pacientus reikia visą gyvenimą stebėti, ar nėra antrinių piktybinių navikų požymių. Jeigu atsiranda antrinis piktybinis navikas, reikia kreiptis į bendrovę, kad būtų gauti nurodymai dėl pacientų mėginių paėmimo tyrimams.

Naviko lizės sindromas (NLS)

Tyrime „FELIX“ buvo stebėta NLS atvejų, kurie gali būti sunkūs. Siekiant sumažinti NLS riziką, pacientams, kuriems yra didelė naviko našta, prieš Aucatzyl infuziją turi būti taikoma NLS profilaktika pagal standartines gaires. Po Aucatzyl infuzijų būtina stebėti dėl NLS požymių ir simptomų, o reiškinius valdyti pagal standartines gaires.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Aucatzyl sudėtyje yra DMSO, kuris gali sukelti sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją.

Infekcijos sukėlėjo perdavimas (užkrėtimas)

Nors Aucatzyl tiriamas dėl sterilumo ir mikoplazmų, infekcijos sukėlėjų perdavimo rizika išlieka. Todėl Aucatzyl suleidžiantys sveikatos priežiūros specialistai turi stebėti, ar po gydymo pacientams nepasireiškia infekcijų požymių ir simptomų, ir prireikus tinkamai juos gydyti.

Poveikis virusologiniams tyrimams

Kadangi lentivirusinis vektorius, naudojamas kuriant Aucatzyl, ir ŽIV pasižymi nedideliu vienodos genetinės informacijos kiekiu ir trumpa jos aprėptimi, kai kurių ŽIV nukleorūgšties tyrimų (angl. *nucleic acid tests*, NAT) rezultatai gali būti klaidingai teigiami.

Serologiniai tyrimai

Prieš imant ląsteles gamybai, turi būti atliekamas HBV, HCV, ŽIV ir kitų infekcinių medžiagų patikrinimas pagal klinikinės rekomendacijas (žr. 4.2 skyrių). Pacientų, sergančių aktyvia ŽIV, aktyvia HBV arba aktyvia HCV infekcija, leukoferezės medžiaga gamybai nebus imama.

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Aucatzyl gydytiems pacientams negalima būti kraujo, organų, audinių ir ląstelių transplantacijos donorais. Ši informacija nurodoma paciento kortelėje, kuri turi būti išduodama pacientui po gydymo.

Aktyvi CNS limfoma

Šio vaistinio preparato vartojimo pacientams, sergantiems aktyvia CNS limfoma, kuri apibrėžiama kaip smegenų metastazės, patvirtintos vaizdiniu tyrimu, patirties turima nedaug. Asimptominių pacientų, kuriems nustatyta didžiausia CNS-2 liga (apibrėžiama kaip $<5/\mu\text{l}$ baltųjų kraujo kūnelių smegenų stuburo skystyje, esanti limfoblastų) ir nebuvo kliniškai akivaizdžių neurologinių pokyčių, buvo gydyta Aucatzyl, tačiau šios populiacijos duomenų turima nedaug. Todėl Aucatzyl nauda / rizika šioms populiacijoms nenustatyta.

Gretutinė liga

Į tyrimus nebuvo įtraukti pacientai, kuriems anksčiau buvęs arba yra aktyvus CNS sutrikimas arba kurių inkstų, kepenų, plaučių ar širdies funkcija buvo nepakankama. Šie pacientai gali būti labiau jautrūs toliau aprašytų nepageidaujamų reakcijų padariniams ir jiems reikia ypatingo dėmesio.

Ankstesnis gydymas anti-CD19 terapija

Aucatzyl nerekomenduojama vartoti, jeigu pacientas serga CD19-neigiama liga arba yra nepatvirtinta CD19 būsena.

Ilgalaikis stebėjimas

Numatoma įtraukti pacientus į ilgalaikio stebėjimo programą arba registrą, kad būtų galima geriau suprasti ilgalaikį Aucatzyl saugumą ir veiksmingumą.

Natrio kiekis

Šiame vaistiniame preparate yra 1 131 mg natrio vienoje tikslinėje dozėje; tai atitinka 57 % Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems, kuri yra 2 g natrio.

Kalio kiekis

Šiame vaistiniame preparate yra 39 mg kalio vienoje tikslinėje dozėje; tai atitinka 1 % PSO mažiausios rekomenduojamos kalio paros normos suaugusiems, kuri yra 3.51 g kalio.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Profilaktinis sisteminių kortikosteroidų vartojimas gali trukdyti Aucatzyl aktyvumui. Todėl prieš infuziją nerekomenduojama profilaktiškai vartoti sisteminių kortikosteroidų (žr. 4.2 skyrių).

Tocilizumabo arba kortikosteroidų vartojimas CIS ir ICANS gydyti neturėjo įtakos paplitimo spartai arba mastui ir atkaklumui.

Gyvosios vakcinos

Imunizacijos gyvosiomis virusinėmis vakcinomis saugumas gydymo Aucatzyl metu arba po jo neiširtas. Atsargumo sumetimais nerekomenduojama skiepyti gyvosiomis vakcinomis bent 6 savaites

prieš pradėdant limfocitų skaičių mažinančią chemoterapiją, gydymo Aucatzyl metu ir kol po gydymo normalizuosis imuniniai rodikliai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą Aucatzyl reikia patikrinti vaisingų moterų nėštumo būklę. Aucatzyl nerekomenduojama vartoti vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Informacijos apie veiksmingos kontracepcijos poreikį pacientams, kuriems taikoma limfocitų deplecijos chemoterapija, žr. skyrimo informaciją apie gydymą limfocitų deplecijos terapija.

Nėra pakankamai informacijos apie ekspoziciją, kad būtų galima pateikti rekomendaciją dėl kontracepcijos trukmės po gydymo Aucatzyl.

Nėštumas

Duomenų apie obekabtageno autoleucelo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su Aucatzyl nebuvo atlikta jokių toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų su gyvūnais, siekiant įvertinti, ar jis gali pakenkti vaisiui, kai skiriamas nėščiai moteriai (žr. 5.3 skyrių).

Nežinoma, ar obekabtagenas autoleucelas gali būti perduotas vaisiui. Remiantis veikimo mechanizmu, jeigu transdukuotos ląstelės pereina pro placentą, jos gali sukelti toksiškumą vaisiui, įskaitant B ląstelių limfocitopeniją. Todėl Aucatzyl nerekomenduojamas nėščioms moterims. Nėščias moteris reikia įspėti dėl galimos rizikos vaisiui.

Nėštumas po gydymo Aucatzyl turi būti aptartas su gydančiuoju gydytoju.

Turi būti apsvarstytas Aucatzyl gydytų motinų naujagimių imunoglobulino lygio ir B ląstelių įvertinimas.

Žindymas

Nežinoma, ar obekabtageno autoleucelo ląstelės išsiskiria į moterų pieną, ar perduodamos žindomam vaikui. Pavojaus žindomiems kūdikiams negalima atmesti. Žindančias moteris gydantysis gydytojas turi informuoti apie galimą riziką žindomam vaikui.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie Aucatzyl poveikį vaisingumui nėra. Poveikis vyrų ir moterų vaisingumui nebuvo įvertintas atliekant tyrimus su gyvūnais.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Aucatzyl gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia stipriai.

Dėl galimų neurologinių reiškinių, įskaitant pakitusią psichinę būklę arba traukulius, pacientai turi susilaikyti nuo vairavimo ir nuo sunkių ar potencialiai pavojingų mechanizmų naudojimo bent 8 savaites po infuzijos arba iki gydantysis gydytojas pašalins neurologinį reiškinį.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios bet kokio laipsnio nelaboratorinės nepageidaujamos reakcijos buvo CIS (68,5 %), infekcijos, kurių sukėlėjas nenustatytas (44,9 %), raumenų ir kaulų skausmas (31,5 %), pireksija

(29,1 %), skausmas (27,6 %), pykinimas (26,0 %), viduriavimas (25,2 %), galvos skausmas (23,6 %), nuovargis (22,0 %) ir kraujavimas (21,3 %).

Dažniausios nelaboratorinės 3 arba aukštesnės laipsnio nepageidaujamos reakcijos buvo infekcijos, kurių sukėlėjas nenustatytas (24,4 %), febrilinė neutropenija (23,6 %), virusinės infekcijos (13,4 %) ir bakterinės infekcinės ligos (11,0 %).

Dažniausios bet kokio laipsnio sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo infekcijos, kurių sukėlėjas nenustatytas (20,5 %), febrilinė neutropenija (13,4 %), ICANS (9,4 %), CIS (7,9 %), sepsis (7,9 %) ir pireksija (7,1 %).

Dažniausios 3 arba 4 laipsnio laboratorinių tyrimų anomalijos buvo neutropenija (98,4 %), leukocitų sumažėjimas (97,6 %), limfocitų sumažėjimas (95,3 %), trombocitopenija (77,2 %) ir anemija (65,4 %).

Limfocitų deplecijos chemoterapija prieš Aucatzyl vartojimą taip pat prisideda prie laboratorinių anomalijų.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

4 lentelėje apibendrinamos nepageidaujamos reakcijos iš viso 127 pacientų, kurie Ib ir II fazės tyrime „FELIX“ vartojo Aucatzyl. Šios reakcijos pateiktos pagal Reguliavimo veiklos medicinos žodyno organų sistemos klasę ir dažnumą. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnos ($\geq 1/10$) ir dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateiktos sunkumo mažėjimo tvarka.

4 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos į vaistinį preparatą, nustatytos vartojant Aucatzyl

Organų sistemų klasė (OSK)	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos		
	Labai dažnas	Infekcijos, kurių sukėlėjas nenustatytas Bakteriniai infekciniai sutrikimai COVID-19 Virusiniai infekciniai sutrikimai, išskyrus COVID-19 Grybeliniai infekciniai sutrikimai Sepsis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
	Labai dažnas	Neutropenija ^a Leukopenija ^a Limfopenija ^a Trombocitopenija ^a Anemija ^a Febrilinė neutropenija Koagulopatija
Imuninės sistemos sutrikimai		
	Labai dažnas	Citokinų išsiskyrimo sindromas
	Dažnas	Hipogamaglobulinemija Hemofagocitinė limfohistiozitozė Transplantato prieš šeimininką liga
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
	Labai dažnas	Sumažėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai		
	Dažnas	Delyras ^b
Nervų sistemos sutrikimai		
	Labai dažnas	Galvos skausmas Su imuninėmis ląstelėmis siejamas neurotoksiškumo sindromas

Organų sistemų klasė (OSK)	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
		Encefalopatija ^c Svaigulys
	Dažnas	Tremoras
Širdies sutrikimai		
	Labai dažnas	Tachikardija
	Dažnas	Aritmija Širdies nepakankamumas Palpitacija
Kraujagyslių sutrikimai		
	Labai dažnas	Hipotenzija Hemoragija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
	Labai dažnas	Kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai		
	Labai dažnas	Pykinimas Viduriavimas Vėmimas Pilvo skausmas Vidurių užkietėjimas
	Dažnas	Stomatitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
	Labai dažnas	Bėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
	Labai dažnas	Skeleto ir raumenų skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
	Labai dažnas	Pireksija Skausmas Nuovargis Edema
	Dažnas	Šaltkrėtis
Tyrimai		
	Labai dažnas	Padidėjęs alanino aminotransferazės aktyvumas ^a Svorio sumažėjimas Hiperferitinemija Padidėjęs aspartato aminotransferazės aktyvumas ^a
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		
	Dažnas	Su infuzija susijusi reakcija

^a Dažnis pagal 3 laipsnio arba aukštesnį laboratorinį parametą.

^b Delyras apima susijaudinimą, dylą, dezorientaciją, haliucinacijas, dirglumą.

^c Encefalopatija apima afaziją, kognityvinį sutrikimą, sumišimo būseną, nuslopusį sąmonės lygį, dėmesio sutrikimą, dizartrią, disgrafiją, encefalopatiją, letargiją, atminties sutrikimą, psichinės būklės pokyčius, galinės grįžtamosios encefalopatijos sindromą, mieguistumą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Citokinų išsiskyrimo sindromas

CIS pasireiškė 68,5 % pacientų, įskaitant 3 laipsnio CIS 2,4 % pacientų. Laiko iki bet kokio laipsnio CIS pradžios mediana buvo 8 dienos po pirmosios infuzijos (intervalas: 1–23 dienos), vidutinė trukmė – 5 dienos (intervalas: 1–21 dienos).

Tyrimo „FELIX“ 80 % pacientų, kuriems pasireiškė CIS, KČ limfocitų deplecijos metu buvo ≥ 5 % blastų, o 39 % pacientų KČ buvo >75 % blastų. Dažniausios CIS apraiškos pacientams, patyrusiems CIS, buvo karščiavimas (68,5 %), hipotenzija (25,2 %) ir hipoksija (11,8 %).

Dauguma pacientų patyrė CIS po pirmosios, bet prieš antrąją Aucatzyl infuziją. Iš 87 pacientų, kuriems pasireiškė CIS, 64,3 % CIS pasireiškė po pirmosios, bet prieš antrąją Aucatzyl infuziją, kurios vidutinis laikas iki pradžios buvo 6 dienos (intervalas: 3–9 dienos). Vidutinis laikas iki pradžios po antrosios infuzijos buvo 2 dienos (intervalas: 1–2 dienos). Pagrindinis CIS gydymas buvo tocilizumabas (75,9 %); pacientai taip pat vartojo kortikosteroidus (22,9 %) ir kitus anticitokinių gydymo būdus (13,8 %), žr. 4.4 skyrių.

Hemofagocitinė limfohistiocitozė (HLH) / makrofagų aktyvinimo sindromas (MAS)

Po gydymo Aucatzyl gali pasireikšti HLH / MAS, įskaitant sunkias ir gyvybei pavojingas reakcijas. HLH / MAS buvo pranešta 1,6 % pacientų ir buvo įtraukti 3 ir 4 laipsnio reiškiniai, kurių pradžios laikas atitinkamai 22 ir 41 diena. Vienam pacientui po Aucatzyl infuzijos pasireiškė gretutinis ICANS reiškinys (žr. 4.4 skyrių).

Su imuninėmis ląstelėmis siejamas neurotoksiškumo sindromas

ICANS buvo fiksuota 29 pacientams (22,8 %). Po gydymo Aucatzyl ≥ 3 laipsnio ICANS pasireiškė 9 pacientams (7,1 %). Vienas pacientas (1,1 %) patyrė 4 laipsnio ICANS. Dažniausi simptomai buvo sumišusi būklė (9,4 %) ir tremoras (4,7 %).

Tyrimo „FELIX“ daugumai pacientų, kuriems pasireiškė ICANS (89,7 %) ir visiems pacientams, kuriems pasireiškė ≥ 3 laipsnio ICANS, limfocitų deplecijos gydymo metu KČ buvo >5 % blastų. Tarp pacientų, kuriems pasireiškė ≥ 3 laipsnio ICANS, 5 pacientų KČ buvo >75 % blastų.

Laiko iki ICANS įvykių pradžios mediana buvo 12 dienų (intervalas: 1–31 diena), vidutinė trukmė – 8 dienos (intervalas: 1–53 dienos). Laiko iki ICANS įvykių pradžios po pirmosios infuzijos ir prieš antrąją infuziją mediana buvo 8 dienos (intervalas: 1–10 dienų), o po antrosios infuzijos – 6,5 dienos (intervalas: 2–22 dienos). Daugumai pacientų (62,1 %) ICANS prasidėjo po antrosios infuzijos.

Dvidešimt keturi pacientai buvo gydomi nuo ICANS. Visi gydyti pacientai vartojo dideles kortikosteroidų dozes, o 12 pacientų profilaktiškai vartojo vaistus nuo epilepsijos (žr. 4.4 skyrių).

Ilgalaikė citopenija

Tarp saugumo aibės (N = 127) vidutinis laikas nuo Aucatzyl infuzijos dienos iki neutrofilų atsigavimo iki $\geq 0,5 \times 10^9/l$ ir $\geq 1 \times 10^9/l$ (remiantis atrankos rodikliais) buvo atitinkamai 0,8 ir 1,9 mėnesio.

1 mėnesį po infuzijos ≥ 3 laipsnio citopenijos buvo stebėtos 68,5 % pacientų, įskaitant neutropeniją (57,5 %) ir trombocitopeniją (52,0 %). 3 laipsnio arba sunkesnės citopenijos 3 mėnesį po Aucatzyl infuzijos buvo stebėtos 21,3 % pacientų, įskaitant neutropeniją (13,4 %) ir trombocitopeniją (13,4 %) (žr. 4.4 skyrių).

Infekcijos

Infekcijos po Aucatzyl infuzijos (visų laipsnių) pasireiškė 70,9 % pacientų. 3 arba 4 laipsnio ne COVID-19 infekcijos pasireiškė 44,9 % pacientų, įskaitant nenustatyto sukėlėjo (24,4 %), bakterines (11,0 %), sepsį (10,2 %), virusines (5,5 %) ir grybelines (4,7 %) infekcijas.

Mirtinos nenustatyto sukėlėjo infekcijos buvo fiksuotos 0,8 % pacientų. Mirtinas sepsis pasireiškė 3,9 % pacientų.

23,6 % pacientų po Aucatzyl infuzijos buvo stebėta 3 arba aukštesnio laipsnio febrilinė neutropenija ir ji gali būti kartu su CIS (žr. 4.4 skyrių).

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija buvo nustatyta 9,4 % pacientų, gydytų Aucatzyl, įskaitant 2 (1,6 %) 3 laipsnio hipogamaglobulinemijos atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Imunogeniškumas

Aucatzyl humoralinis imunogeniškumas buvo išmatuotas naudojant tyrimą, skirtą Aucatzyl antikūnams prieš vaistinį preparatą aptikti. Tyrime „FELIX“ 8,7 % pacientų prieš infuziją buvo teigiami anti-CD19 CAR tyrimo rezultatai. Gydytojų sukeltų anti-CD19 CAR antikūnų buvo aptikta 1,6 % pacientų organizme. Nėra jokių įrodymų, kad anksčiau buvusių arba po infuzijos atsiradusių anti-CD19 CAR buvimas turi poveikį Aucatzyl veiksmingumui, saugumui, pradiniam paplitimui ir atkaklumui.

Aucatzyl ląstelinis imunogeniškumas buvo išmatuotas naudojant su fermentu susietą imunosorbentinio taško tyrimą T ląstelių atsakams aptikti, matuojant pagal gama interferono (IFN- γ) gamybą iki viso ilgio anti-CD19 CAR. Tik 3,1 % (3/96) pacientų po infuzijos ląstelių imunogeniškumo rodmenys (IFN- γ) rezultatai buvo teigiami. Nėra jokių įrodymų, kad ląstelių imunogeniškumas turi poveikį Aucatzyl pradinio paplitimo ir atkaklumo kinetikai arba Aucatzyl saugumui arba veiksmingumui.

Antriniai piktybiniai navikai

Po gydymo kitais CAR T ląstelių produktais buvo nustatytas šis nepageidaujamas poveikis, kuris taip pat gali pasireikšti po gydymo Aucatzyl: antrinis T ląstelių kilmės piktybinis navikas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Klinikinių tyrimų metu, skiriant pirmąją dozę, 3,9 % pacientų buvo pastebėtas perdozavimas. Visi 5 pacientai turėjo didelę naviko naštą ir turėjo gauti 10×10^6 pirmąją dozę, bet gavo didesnę dozę – nuo 68 iki 103×10^6 CAR T ląstelių. Pacientams, kurie patyrė perdozavimą, buvo fiksuota CIS, ICANS ir HLH, įskaitant sunkius reiškinius. Įtariamo perdozavimo atveju bet kokios nepageidaujamos reakcijos turi būti gydomos pagal pateiktas rekomendacijas (žr. 4.4 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – Antineoplastinės medžiagos, antineoplastinių ląstelių ir genų terapija, ATC kodas – L01XL12.

Veikimo mechanizmas

Obekabtagenas autoleucelas yra autologinė imunoterapija, kurią sudaro paties paciento T ląstelės, sukurtos išreikšti CAR, kuris atpažįsta CD19 tikslines ląsteles per pelių CAT13.1E10 hibridomos (CAT) jungimosi domeną. Anti-CD19 (CAT) CAR teigiamų T ląstelių su CD19 išreikštomis tikslinėmis ląstelėmis, pvz., vėžinėmis ląstelėmis ir normaliomis B ląstelėmis, įtraukimas skatina anti-CD19 (CAT) CAR teigiamų T ląstelių aktyvinimą ir tolesnius signalus per CD3-zeta domeną. Anti-CD19 (CAT) CAR teigiamų T ląstelių plitimą ir patvarumą po aktyvinimo sustiprina 4-1BB

stimuliuojančio domeno buvimas. Šis susijungimas su CD19 sukelia priešvėžinį aktyvumą ir CD19 išreiškiančių tikslinių ląstelių naikinimą.

Tyrimai rodo, kad obekabtageno autoleucelo skyrimosi sparta yra didelė – $3,1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ iš jo CD19 jungimosi domeno.

Farmakodinaminis poveikis

Citokinių, tokių kaip IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ ir granulocitų makrofagų kolonijas stimuliuojančių faktorių koncentracija serume buvo įvertinta prieš obekabtageno autoleucelo infuziją ir iki 3 mėnesių laikotarpiu po jos. Didžiausias plazmos citokinių aktyvumo padidėjimas buvo stebėtas 28 dieną po obekabtageno autoleucelo infuzijos, o iki 3 mėnesio grįžo į pradinį lygį.

Dėl tikslinio obekabtageno autoleucelo poveikio tikimasi B ląstelių aplazijos laikotarpio.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Obekabtageno autoleucelo veiksmingumas ir saugumas yra pagrįstas atvirojo gydymo daugiacentrio vienos grupės Ib/II fazės obekabtageno autoleucelo tyrimo „FELIX“ su suaugusiais pacientais, sergančiais r/ga B ŪLL (ES KT numeris 2024-512903-38-00), rezultatais.

Pagrindinis IIA kohortos rezultatas buvo bendras visiškos remisijos dažnis, apibrėžiamas kaip pacientų, kuriems pasireiškė visiška remisija (VR) arba visiška remisija su neviseišku hematologiniu atsigavimu (VRn), kaip įvertino Nepriklausomo atsako peržiūros komitetas (NAPK), o antriniai rezultatai buvo remisijos trukmė (RT), visiškas remisijos dažnis (VRD) ir dalis pacientų, pasiekusių minimalios liekamosios ligos (MLL) neigiamą atsaką.

Pagrindinio tyrimo pacientai buvo suaugusieji (≥ 18 metų), sergantys r/ga CD19+ B ŪLL, kurių KČ atrankos metu buvo ≥ 5 % blastų ir patvirtinta CD19 išraiška po gydymo blinatumomabu. Atkrytis arba atsparumo gydymui būklė buvo apibrėžiama taip: pirminė gydymui atspari liga, pirmasis atkrytis po ≤ 12 mėnesių trukmės remisijos, r/ga ūminė limfoblastinė leukemija (ŪLL) po 2 arba daugiau ankstesnių sisteminės terapijos kursų arba r/ga ŪLL bent ilgesnė kaip 3 mėnesių po alogeninės HKLT. Filadelfijos teigiamos chromosomos ŪLL sergantys pacientai buvo tinkami dalyvauti tyrime, jeigu jie netoleravo arba jiems nebuvo veiksmingi du bet kokios tirozino kinazės inhibitoriaus (TKI) kursai arba vienas antrosios kartos TKI kursas, arba jeigu TKI terapija buvo kontraindikuota. Pacientai, kuriems anksčiau taikytas CD19 tikslinis gydymas, išskyrus blinatumomabą, buvo atmesti. Gydymą sudarė limfocitų deplecijos chemoterapija, po kurios obekabtagenas autoleucelas buvo skiriamas kaip suskaidytos dozės infuzija, kurios bendra tikslinė dozė buvo 410×10^6 CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių (žr. 4.2 skyrių).

Pagrindinėje IIA kohortoje 113 pacientų buvo taikoma leukoferezė (leukoferezės aibė), o 94 (83,2 %) pacientai buvo gydomi bent viena obekabtageno autoleucelo infuzija (infuzijos aibė): 19 pacientų pasitraukė be infuzijos dėl su mirtimi susijusių priežasčių (12 pacientų), nepageidaujamos reakcijos (neutropeninis sepsis, susijęs su pagrindine liga – [1 pacientas]) ir gydytojo sprendimu (1 pacientas). Penkiems iš 113 leukoferezės pacientų (4,4 %) dėl su gamyba susijusių nesklandumų obekabtageno autoleucelo infuzija nebuvo atlikta.

Vidutinis 94 infuzuotų pacientų amžius buvo 50 metų; tarp jų 83 pacientai buvo 26 metų ir vyresni. Obekabtageno autoleucelo infuziją gavusių pacientų pasiskirstymas pagal lytį buvo simetriškas: 47 vyrai ir 47 moterys. 70 pacientų buvo baltaodžiai (74,5 %); 29 pacientai (30,9 %) buvo ispanų arba lotynų kilmės (5 lentelė).

Aštuoniasdešimt aštuoniems pacientams (93,6 %) tarp leukoferezės ir limfocitų deplecijos chemoterapijos buvo taikytas pereinamasis gydymas (pvz., chemoterapija, inotuzumabo ozogamicinas, TKI), siekiant kontroliuoti naviko naštą. Visiems pacientams 1 dieną buvo skiriama obekabtageno autoleucelo infuzija ir jie buvo stebimi ligoninėje bent iki 10 dienos.

5 lentelė. Tyrimo „FELIX“ (IIA kohortos) pradinio įvertinimo demografinės ir su liga susijusios charakteristikos

	Infuzinis rinkinys (N = 94)	Leukoferezės aibė (N = 113)
Vidutinis amžius, intervalas (metai)	50 (20–81)	49 (20–81)
Amžiaus kategorija (metais), n (%)		
≥ 18 metų ir ≤ 25 metai	11 (11,7)	13 (11,5)
> 25 metai	83 (88,3)	100 (88,5)
Lytis, n (V / M)	47V / 47M	61M / 52M
Rasė, n (%)		
Europidai	70 (74,5)	87 (77,0)
Filadelfijos chromosomos teigiama būklė (BVR-ABL teigiama), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Ankstesnių gydymo kursų mediana, n (intervalas)	2 (1–6)	2 (1–6)
≥3 ankstesnių kursų, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Atsparumas paskutiniajam ankstesnio gydymo kursui, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
Ankstesnis HKLT, n (%)	36 (38,3)	43 (38,1)
Ankstesnis blinatumomabas, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)
Ankstesnis inotuzumabas, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
KČ blastų % limfocitų deplecijos metu, mediana (intervalas)	43,5 (0–100)	43,5 (0–100)
KČ blastų % limfocitų deplecijos metu, n (%)		
>75 %	30 (31,9)	30 (26,5)
>20–75 %	27 (28,7)	27 (23,9)
5–20 %	14 (14,9)	14 (12,4)
<5 %	23 (24,5)	23 (20,4)
Trūkstama	0	19 (16,8)
Ekstramedulinė liga limfocitų deplecijos metu, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL – Abelsono pelių leukemija (angl. *Abelson murine leukaemia*); BVR – lūžio taško klasterio sritis (angl. *breakpoint cluster region*); KČ – kaulų čiulpai; M – moterys HSCT = hematopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija; V – vyrai.

Pagrindinė veiksmingumo analizė buvo atlikta pacientams, kuriems tyrimo „FELIX“ pagrindinėje kohortoje IIA (6 lentelė) buvo atlikta bent viena obekabtageno autoleucelo infuzija (infuzijos aibė). Iš 94 infuzijos aibės pacientų gautos dozės mediana buvo 410×10^6 CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių (intervalas: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių). Aštuoniasdešimt penki pacientai (90,4 %) gavo bendrą tikslinę 410×10^6 CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių dozę. Tik pirmąją dozę gavo šeši pacientai (6,4 %) – daugiausia dėl nepageidaujamų reakcijų (3,2 %), progresuojančios ligos (1,1 %), su gamyba susijusių nesklandumų (1,1 %) ir mirties (1,1 %). Gamybos trukmės mediana nuo leukoferezės gavimo iki produkto sertifikavimo buvo 20 dienų (intervalas: 17–43 dienos), o vidutinis laikas nuo leukoferezės iki obekabtageno autoleucelo infuzijos buvo 35,5 dienos (intervalas: 25–92 dienos). Tolesnio stebėjimo mediana (nuo pirmosios infuzijos iki duomenų rinkimo pabaigos datos – 2024-02-07) buvo 20,25 mėnesio (intervalas: 13–30 mėnesiai).

Antrinis rezultatas – MLL neigiamų dažnis tarp bendro remisijos dažnio (BRD = VR arba VRn) tiriamųjų, buvo įvertintas naujos kartos sekvenavimu, polimerazės grandinine reakcija ir srauto citometrija.

6 lentelė. Veiksmingumo analizė (IIA kohorta)

	Infuzinis rinkinys (N = 94)	Leukoferezės aibė (N = 113)
Bendras remisijos dažnis (BRD: VR + VRn)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)
95 % PI (%)	(66,7; 84,7)	(54,1; 72,6)
Visiška remisija (VR) bet kuriuo metu		
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
95 % PI (%)	(44,7; 65,6)	(39,2; 58,3)
MLL neigiamų dažnis tarp VR arba VRn (NKS / PGR / srauto citometrija)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
95 % PI (%)	(79,3; 95,1)	(79,3; 95,1)
Remisijos trukmė (RT)		
N ^b	72	72
Mediana mėnesiais ^c	14,06	14,06
95 % PI (intervalas mėnesiais)	(8,18; NĮ)	(8,18; NĮ)

KČ – kaulų čiulpai; GBA – geriausias bendras atsakas po Aucatzyl infuzijos; PI – pasiklioavimo intervalas; VR – visiška remisija; VRn – visiška remisija su nevisišku rodiklių atsigavimu; RT – remisijos trukmė; FACS – fluorescenciniu būdu aktyvinamų ląstelių rūšiavimas (angl. *fluorescence-activated cell sorting*); MLL – minimali liekamoji liga; NAPK – nepriklausomas atsako peržiūros komitetas; NĮ – neįmanoma įvertinti; NKS – naujos kartos sekvenavimas; BRD – bendras remisijos dažnis; PGR – polimerazės grandininė reakcija; KLT – kamieninių ląstelių transplantacija.

^a Pacientai, patyrę remisiją NAPK vertinimu, su MLL neigiamais KČ pagal centrinį įvertinimą pagal ClonoSEQ NKS/PVR/FACS.

^b Pacientai, pasiekę GBA: VR arba VRn.

^c Cenzūruojant dėl KLT ir kitos naujos vėžio terapijos.

Tarp 26 metų ir vyresnių pacientų grupės, kuriems skirta infuzija (N=83), BRD dažnis buvo 78.3% (95% PI [pasikliautinumo intervalas]: 67.9, 86.6) su RT dažniu 57.8% (95% PI: 46.5, 68.6). Atsaką patyrusių pacientų RT mediana buvo 14.1 mėnesio (95% II: 8.1, NA [neįmanoma apskaičiuoti]).

Pacientų, kurie gavo bendrą rekomenduojamą 410×10^6 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių dozę, BRD dažnis buvo 81,2 %, o VR dažnis buvo 61,2 %. RT mediana buvo 14,1 mėnesio (95 % PI: 8,2, NĮ) atsaką patyrusiems pacientams. 9 pacientų (9,6 %) kurie negavo tikslinės dozės, įskaitant 6 pacientus, kurie gavo tik pirmąją dozę, BRD buvo 33,3 %, o VR dažnis – 0 %. Atsaką patyrusių pacientų (VRn) RT mediana buvo 5,2 mėnesio (95 % PI: NĮ, NĮ).

Iš pacientų, kuriems buvo skirtos abi dozės (N = 88; 93,6 %), tų, kuriems buvo skiriama mažesnė pirmoji 10×10^6 ląstelių dozė (>20 % blastų KČ, didelė ligos našta, N = 56), BRD buvo mažesnis (75,0 %; 95 % PI: 61,6; 85,6), palyginti su pacientais, kuriems buvo skiriama didesnė pirmoji 100×10^6 ląstelių dozė (≤20 % blastų KČ, maža ligos našta, N = 32) (87,5 %; 95 % PI: 71,0; 96,5). Atsaką patyrusių pacientų, kuriems buvo skiriama mažesnė pirmoji 10×10^6 ląstelių dozė, RT mediana buvo 12,5 mėnesio (95 % PI: 7,1, NĮ), o pacientų, kuriems buvo skiriama didesnė pirmoji 100×10^6 ląstelių dozė – 14,2 mėnesio (95 % PI: 10,7, NĮ).

Tarp pacientų, kurie patyrė atkrytį prieš pradedant naują vėžio gydymą, 46,4 % patyrė CD19-neigiamą atkrytį, 10,7 % – CD19-mišrųjį atkrytį, 42,9 % – CD19-teigiamą atkrytį.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Aucatzyl tyrimų su vienu ar daugiau B ŪLL vaikų populiacijos pogrupių duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Sąlyginė registracija

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Ląstelių kinetika

Obekabtageno autoleucelo farmakokinetika (FK) buvo įvertinta 94 pacientų, sergančių r/ga CD19+ B ŪLL, kuriems buvo skiriama vidutinė 410×10^6 CD19 teigiamų gyvybingų T ląstelių dozė (intervalas: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių).

Po pirmosios dozės infuzijos daugumai pacientų įvyko spartus plitimas ir jis tęsėsi po antrosios dozės iki maksimalaus paplitimo smailės ($T_{\max}$) trukmės medianos 14 dieną (intervalas: 2–55 dienos).

CAR T koncentracijos mažėjimas prasidėjo netrukus po 28 dienos ir stabilizavosi nuo 6 mėnesio, o didžiausias patvarumas buvo stebimas po 27,7 mėnesio.

Paprastai buvo stebimas aukštas paplitimo lygis, neatsižvelgiant į atsako būseną (VR/VRn plg. su ne VR/ne VRn). Iš viso 84,6 % (22/26) pacientų, kuriems buvo nuolatinė remisija, per paskutinį laboratorinį įvertinimą tebebuvo CAR T patvarumas.

7 lentelė. FK parametrų periferiniame kraujyje santrauka pagal GBA (IIA kohorta, infuzijos aibė)

Parametras metrika	Geriausias bendrasis atsakas		Iš viso (N = 94)
	VR / VRn (N = 72)	Ne VR/VRn (N = 22)	
$C_{\max}$ (kopijų/ μ g DNR)			
N	72	22	94
Geometrinis vidurkis (Geo-CV%)	117 381 (206,0)	107 465 (832,7)	114 982 (287,6)
Intervalas (min. – maks.)	2 120–478 000	129--600 000	129--600 000
$T_{\max}$ (dienos)			
N	72	22	94
Mediana	14	17	14
Intervalas (min. – maks.)	2–55	6–28	2–55
$AUC_{(0-28\text{ d.})}$ (kopijų/ μ g DNR*dienos)			
N	68	14	82
Geometrinis vidurkis (Geo-CV%)	1 089 908 (236,0)	1 404 899 (186,4)	1 138 188 (225,6)
Intervalas (min. – maks.)	17 900–6 730 000	176 000–7 230 000	17 900–7 230 000

$AUC_{(0-28\text{ d.})}$ – plotas po koncentracijos ir laiko kreivė nuo 0 iki 28 dienos; GBA – geriausias bendrasis atsakas; $C_{\max}$ – didžiausia koncentracija; VR – visiška remisija; VRn – visiška remisija su nevisišku rodiklių atsigavimu; DNR – deoksiribonukleorūgštis; Geo-CV% – geometrinis variacijos koeficientas; FK – farmakokinetika; $T_{\max}$ – laikas iki didžiausios koncentracijos.

Pacientai, kurie gavo pirmąją suskaidytą 10×10^6 ląstelių (>20 % blastų dozė, patyrė didesnę CAR T ląstelių ($C_{\max}$ ir $AUC_{0-28\text{d}}$) paplitimą, palyginti su pacientais, kurie gavo pirmąją suskaidytą 100×10^6 ląstelių dozę (≤ 20 % blastų). Savo ruožtu pacientai, patiriantys didelį paplitimą, linkę turėti didesnę CIS ir ICANS lygį. Todėl didelė naviko našta yra pagrindinis CIS ir ICANS atsiradimo rizikos veiksnys.

Tyrime „FELIX“ vidutinis kūno svoris buvo 75,75 kg (intervalas: 42,6–230,6 kg). Pacientų, kurių

kūno svoris buvo mažesnis ($<75,75$ kg) ir didesnis ($\geq 75,75$ kg), FK profilis buvo panašus.

Ypatingos populiacijos

Lytis arba amžius (iki 65 metų, nuo 65 iki 74 metų ir nuo 75 iki 84 metų) neturėjo reikšmingo poveikio Aucatzyl FK ($C_{\max}$, AUC_{0-28d} arba patvarumas).

Ne europidų populiacijos duomenys (5 lentelė) yra per riboti, kad būtų galima daryti išvadas apie rasės poveikį FK parametrams.

Aucatzyl kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimo tyrimų nebuvo atlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Aucatzyl sudaro pagamintos žmogaus T ląstelės, todėl nėra tipiškas *in vitro* tyrimų, *ex vivo* modelių arba *in vivo* modelių, kurie galėtų tiksliai perteikti žmogaus preparato toksiškumo charakteristikas. Todėl nebuvo atlikta tradicinių toksiškumo tyrimų, naudojamų vaistiniams preparatams, kurti.

Su Aucatzyl kancerogeniškumo arba genotoksiškumo tyrimų neatlikta. Nebuvo atlikta jokių tyrimų, skirtų įvertinti Aucatzyl poveikį vaisingumui, reprodukcijai ir vystymuisi.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio edetatas

Fosfato buferinis fiziologinis tirpalas (PBS): kalio divandenilio fosfatas, natrio chloridas, dinatrio fosfatas, kalio chloridas, injekcinis vanduo

Žmogaus albumino tirpalas

Dimetilsulfoksidas (DMSO)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

6 mėnesiai ≤ -150 °C temperatūroje.

Atšildžius: 1 valandą kambario temperatūroje.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Aucatzyl turi būti laikomas skysto azoto garuose (≤ -150 °C) ir turi išlikti užšaldytas, kol pacientas bus paruoštas gydymui, kad jam būtų suleidžiamos gyvybingos ląstelės. Atšildyto vaistinio preparato negalima pakartotinai užšaldyti. Vaistinio preparato negalima apšvitinti prieš vartojimą arba jo metu, nes tai gali inaktyvuoti vaistinį preparatą.

Atšildyto vaistinio preparato laikymo sąlygos ir trukmė pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys bei speciali vartojimo ar implantavimo įranga

Etileno vinilo acetato infuzijos maišelis (-iai) su sandariu užpildymo vamzdeliu ir 2 turimais praduriamaisiais prievadais, kuriuose yra 10–20 ml (50 ml maišelių) arba 30–70 ml (250 ml maišelių) ląstelių dispersija. Vienas atskiras gydymo režimas apima 3 arba daugiau infuzijos maišelių, skirtų bendrai 410×10^6 CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių dozei. Kiekvienas infuzijos maišelis

atskirai supakuotas metalinėje kasetėje. Metalinės kasetės supakuotos į „ModPak“ modulinį kriogeninės pakuotės rinkinį. Viename „ModPak“ gali tilpti iki 4 kasečių. Norint transportuoti maksimalų 7 kasečių skaičių, gali reikėti dviejų „ModPak“.

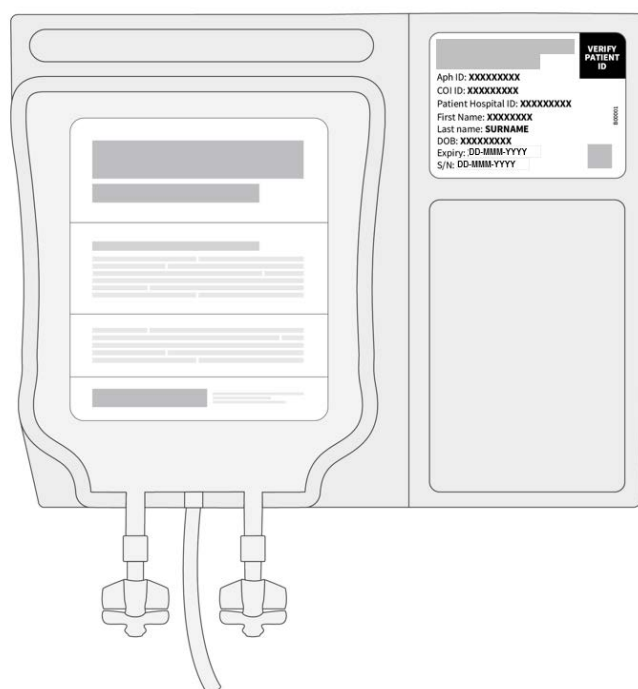
6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vaistinio preparato negalima apšvitinti prieš vartojimą arba jo metu, nes tai gali inaktyvuoti vaistinį preparatą.

Aucatzyl gavimas ir laikymas

- Aucatzyl tiekiamas garų fazės skysto azoto kriogeniniame inde ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$).
- Patvirtinkite paciento tapatybę. Atidarykite kriogeninį indą, ištraukite *RfIC* ir metalinę kasetę (-es). Atidarykite metalinę kasetę (-es), kad galėtumėte išimti infuzijos maišelius skaidriame apvalkale. Paciento tapatybė turi sutapti su paciento identifikatoriais, nurodytais Aucatzyl *RfIC*, esančiame kriogeniniame inde ir infuzijos maišelių etiketėse (žr. 2 paveikslą).
- Kad vaistinis preparatas neatšiltų anksčiau laiko, būtina užtikrinti, kad išimtas iš garų fazės skysto azoto aplinkos jis būtų laikomas kuo trumpiau (rekomenduojama ne ilgiau kaip 90 sekundžių).
- Kai paciento tapatybė neatitinka *RfIC* arba etiketės: neatlikite vaistinio preparato infuzijos. Jeigu etikečių ir paciento identifikatoriai nesutampa, susisiekite su Autolus telefonu 00800 0825 0829.
- Infuzijos maišelį (-ius) laikykite metalinėje kasetėje (-ėse), perkeldami Aucatzyl į kontroliuojamos prieigos garų fazės vietoje, kurioje skystas azotas laikomas $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (kol bus paruoštas perkelti, atšildyti ir infuzijai).

2 paveikslas. Konkretaus paciento identifikatoriai



Konkretaus paciento identifikatoriai:

Aferezės ID
Tapatybės ID grandinė
Ligoninės ID
Paciento vardas ir pavardė
Paciento gimimo data

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Gydymo įstaigoje Aucatzyl turi būti transportuojamas uždaroje, nuo sudužimo ir nuo pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Sveikatos priežiūros specialistai, ruošiantys Aucatzyl, turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines, apsauginius

drabužius ir akių apsaugas), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.

Planavimas prieš paruošiant Aucatzyl

Konkrečios paciento serijos *RfIC* ir Dozių tvarkaraščio planas bus įdėti kriogeniniame inde. Įsitikinkite, kad paciento identifikatoriai ant *RfIC* ir infuzinių maišelių sutampa (žr. 2 paveikslą).

1. Įsitikinkite, kad turite paciento KČ įvertinimo rezultatus (žr. 4.2 skyrių „Kaulų čiulpu įvertinimas“).
2. Aucatzyl Dozių tvarkaraščio planas, pateiktas kartu su *RfIC*, padeda nustatyti tinkamą dozės režimą, kuris turi būti skiriamas 1 dieną (3 dienos (± 1 diena) po limfocitų deplecijos chemoterapijos pabaigos) ir 10 dieną (± 2 dienos). Dozių tvarkaraščio plane įrašykite šią informaciją:
 - a. Blastų procentinė dalis pagal paciento KČ įvertinimą.
 - b. Aucatzyl maišelio serijos numeris (-iai); kiekvienai dozei reikalingas maišelių tipo skaičius ir nurodytas tūris, skirtas vartoti švirkštu (10×10^6 dozėje), perrašytas iš *RfIC*.
3. Baigus vartoti Aucatzyl, Dozių tvarkaraščio plane gydantis gydytojas bus informuotas apie maišelių skaičių ir reikiamą dozę bei Aucatzyl paruošimą 1 ir 10 dienos (± 2 dienų) dozę, žr. 1 paveikslą.

Perkėlimas ir atšildymas prieš infuziją

- Naudodami užpildytą Dozių tvarkaraščio planą rekomendacijoms gauti, perkeltkite TIK kasetę (-es) / infuzijos maišelį (-ius), kurių reikia nurodytai dozavimo dienai, iš garų fazės skysto azoto laikymo vietos į atitinkamą perkėlimo indą (t. y. garų fazės skysto azoto kriogeninį indą, palaikantį ≤ -150 °C temperatūrą), kad būtų galima transportuoti į maišelio atšildymo vietą.
- Perkeltkite reikiamą kasetę (-es) po vieną, sutikrindami Aucatzyl maišelio serijos numerius su paciento identifikatoriais kiekvienoje infuzijos maišelio etiketėje (žr. 2 paveikslas).
- Kad vaistinis preparatas neatšiltų anksčiau laiko, būtina užtikrinti, kad išimtas iš garų fazės skysto azoto aplinkos jis būtų laikomas kuo trumpiau (rekomenduojama ne ilgiau kaip 90 sekundžių).
- Jeigu tam tikrą dozavimo dieną reikia daugiau nei vieno infuzijos maišelio, atšildykite kiekvieną infuzijos maišelį po vieną; neišimkite vėlesnių maišelių iš garų fazės skysto azoto saugyklos (≤ -150 °C), kol bus atlikta ankstesnio maišelio infuzija.
- Palikite Aucatzyl infuzijos maišelį jo apvalkale, atšildykite 37 °C temperatūroje, naudodami vandens vonelę arba atšildymo prietaisą, kol infuzijos maišelyje neliks matomų užšalusių gumulėlių. Kiekvieną maišelį reikia švelniai maigyti, kol ląstelės atšils. Kiekvieno infuzijos maišelio atšildymas trunka nuo 2 iki 8 minučių. Iš karto po atšildymo išimkite iš vandens vonelės arba atšildymo prietaiso. Atsargiai išimkite infuzijos maišelį iš apvalkalo, kad nepažeistumėte maišelio ir prievadų.
- Atsargiai sumaišykite maišelio turinį, kad išsklaidytumėte ląstelinės medžiagos gumulėlius nedelsdami suleiskite pacientui.
- Pakartotinai neužšaldykite ir neatšaldykite atšildyto vaistinio preparato.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju

Įvykus atsitiktiniam sąlyčiui su vaistiniu preparatu, reikia laikytis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo. Darbinius paviršius ir medžiagas, ant kurių galėjo patekti Aucatzyl, reikia dezinfekuoti tinkamu dezinfekantu.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietsi su Aucatzyl (kietąsias ir skystąsias atliekas), reikia tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamas atliekas, laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo.

7. REGISTRUOTOJAS

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1951/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Autolus Limited
(The Nucleus)
Marshgate
Stevenage SG1 1FR
Jungtinė Karalystė

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

• **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Pagrindiniai elementai:

Tocilizumabo prieinamumas ir tyrimo centro kvalifikacija

Registruotojas užtikrins, kad ligoninės ir su jomis susiję centrai, išduodantys Aucatzyl, būtų kvalifikuoti pagal sutartą kontroliuojamo platinimo programą:

- Betarpiškos prieigos prie tocilizumabo tyrimo centre konkrečiam pacientui turėjimo užtikrinimas prieš Aucatzyl infuziją. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra, gydymo centras turi turėti prieigą prie tinkamų tocilizumabui alternatyvių priemonių, kad galėtų gydyti CIS.
- Užtikrinimas kad sveikatos priežiūros specialistai (SPS), dalyvaujantys gydant pacientą, būtų baigę mokomąją programą.

Mokomosios / saugumo patarimų priemonės

Prieš pradėdant naudoti Aucatzyl kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas turi susitarti dėl mokomosios medžiagos turinio ir formato su nacionaline kompetentinga institucija.

Sveikatos priežiūros specialisto žinynas

Registruotojas turi užtikrinti, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurioje prekiaujama Aucatzyl, visiems SPS, kurie turėtų skirti, išduoti ir suleisti Aucatzyl, būtų pateiktas rekomendacijų dokumentas, skirtas:

- stebėti bei valdyti CIS ir neurologinius požymius bei simptomus;
- stebėti ir valdyti ICANS;
- užtikrinti, kad apie sunkias nepageidaujamas reakcijas, kurios rodo CIS arba ICANS, būtų tinkamai pranešta;
- užtikrinti, kad prieš Aucatzyl infuziją būtų visą parą betarpiškai prieinamas tocilizumabas, IL-6 receptorių inhibitorius. Išimtiniais atvejais, kai tocilizumabo nėra, gydymo centras turi turėti prieigą prie tinkamų tocilizumabui alternatyvių priemonių, kad galėtų gydyti CIS
- teikti informaciją apie perdozavimo ir vaistinio preparato klaidų riziką;
- teikti informaciją apie T ląstelių kilmės antrinio piktybiškumo riziką;
- teikti informaciją apie ilgalaikių tolesnio stebėjimo tyrimų saugumą bei veiksmingumą ir dalyvavimo tokiuose tyrimuose svarbą;

Paciento kortelė

Norėdami informuoti ir paaiškinti pacientams:

- CIS ir ICANS riziką, susijusią su Aucatzyl;
- poreikį nedelsiant pranešti apie simptomus gydančiajam gydytojui;
- būtinybę likti netoli (2 valandų kelio atstumu) nuo Aucatzyl suvartojimo vietos mažiausiai 4 savaites po Aucatzyl infuzijos;
- kad pacientas negali aukoti organų arba kraujo;
- būtinybę visada nešiotis paciento kortelę.

- **Įpareigojimas vykdyti poregistracines užduotis**

Registruotojas per nustatytus terminus turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekdamas išsamiau apibūdinti ilgalaikį Aucatzyl saugumą ir veiksmingumą suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvavusia arba gydymui atsparia B ląstelių prekursoriaus ūmine limfoblastine leukemija, registruotojas turi atlikti ir pateikti obekabtagenu autoleucelu gydytų pacientų ilgalaikio tolesnio stebėjimo tyrimo pagal sutartą protokolą rezultatus.	2039 m. birželio 30 d.
Neintervencinis saugumo tyrimas po registracijos: siekiant papildomai charakterizuoti ilgalaikį Aucatzyl saugumą ir veiksmingumą suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvavusia arba gydymui atsparia B ląstelių prekursoriaus ūmine limfoblastine leukemija, registruotojas turi atlikti ir pateikti perspektyvinio tyrimo rezultatus, remiantis registro duomenimis.	2045 m. birželio 30 d.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekdamas patvirtinti ilgalaikį Aucatzyl veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvavusia arba gydymui atsparia B ląstelių prekursoriaus ūmine limfoblastine leukemija, registruotojas pateikia klinikinio tyrimo „FELIX“ (atvirojo gydymo vienos grupės Ib / II fazės obekabtageno autoleucelo tyrimas jį skiriant recidyvavusia arba gydymui atsparia B ląstelių prekursoriaus ūmine limfoblastine leukemija sergantiems suaugusiems pacientams) galutinius rezultatus.	2029 m. birželio 30 d.
Siekiant patvirtinti Aucatzyl veiksmingumą ir saugumą suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvavusia arba gydymui atsparia B ląstelių prekursoriaus ūmine limfoblastine leukemija, registruotojas turi pateikti perspektyvinio neintervencinio tyrimo, kuriuo tiriamas veiksmingumas ir saugumas remiantis tuo pačiu registru, kuriuo buvo naudojamosi Aucatzyl ilgalaikį saugumą ir veiksmingumą pagal sutartą protokolą, rezultatus.	2030 m. liepos 31 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

„MODPAK“ ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aucatzyl 410×10^6 ląstelių infuzinė dispersija
obekabtagenas autoleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės).

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Autologinės prisodrintos žmogaus T ląstelės, *ex vivo* transdukuotos lentivirusiniu vektoriumi, kad būtų išreikštas anti-CD19 chimerinio antigeno receptorius (CAR).

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus ląstelių.

Turinys: 410×10^6 CAR+ gyvybingų T ląstelių, kurių koncentracija priklauso nuo serijos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio edetatas, kalio divandenilio fosfatas, natrio chloridas, dinatrio fosfatas, kalio chloridas, injekcinis vanduo, dimetilsulfoksidas, žmogaus albumino tirpalas. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija.

Tikslinė dozė gali būti tiekiamą viename arba dviejuose „ModPaks“. Kiekviename „ModPak“ gali būti iki 4 kasečių su skirtingomis maišelio konfigūracijomis.

1/1 pakuotė.

1/2 pakuotė.

2/2 pakuotė.

Prieš vartojimą perskaitykite leidimo infuzijai pažymėjimą.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Prieš vartojimą perskaitykite leidimo infuzijai pažymėjimą.

Nurodymus dėl atitinkamo konkretaus paciento dozės režimo žr. Dozių tvarkaraščio plane.

Leisti į veną.

STOP Patikrinkite paciento ID.

NENAUDOKITE leukocitų deplecijos filtro.

NEŠVITINTI.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Transportuoti ir laikyti skysto azoto garuose ≤ -150 °C temperatūroje. Suvartoti per 1 valandą po atšildymo. Negalima užšaldyti pakartotinai.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1951/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Aph ID:
COI ID:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

19. TIEKIMO GRANDINĖS INFORMACIJA
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ TALPYKLĖ (KASETĖ)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aucatzyl 410×10^6 ląstelių infuzinė dispersija
obekabtagenas autoleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės).

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Autologinės prisodrintos žmogaus T ląstelės, *ex vivo* transdukuotos lentivirusiniu vektoriumi, kad būtų išreikštas anti-CD19 chimerinio antigeno receptorius (CAR).

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus ląstelių.

Turinys:

$\leq 100 \times 10^6$ CAR+ gyvybingos T ląstelės, kurių koncentracija priklauso nuo serijos.

100×10^6 CAR+ gyvybingos T ląstelės, kurių koncentracija priklauso nuo serijos.

$\leq 300 \times 10^6$ CAR+ gyvybingos T ląstelės, kurių koncentracija priklauso nuo serijos.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio edetatas, kalio divandenilio fosfatas, natrio chloridas, dinatrio fosfatas, kalio chloridas, injekcinis vanduo, dimetilsulfoksidas, žmogaus albumino tirpalas. Daugiau informacijos pateikiama pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Infuzinė dispersija.

10×10^6 maišelio konfigūracija.

10 ml maišelyje.

100×10^6 maišelio konfigūracija.

10–20 ml maišelyje.

Dozė gali būti suspenduota viename arba keliuose infuzijos maišeliuose.

100×10^6 maišelio konfigūracija.

30–70 ml maišelyje.

300×10^6 maišelio konfigūracija.

30–70 ml maišelyje.

Dozė gali būti suspenduota viename arba keliuose infuzijos maišeliuose.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Ištraukite nurodytą tūrį švirkštu (10×10^6 maišelio konfigūracija)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Prieš vartojimą perskaitykite leidimo infuzijai pažymėjimą.

Nurodymus dėl atitinkamo konkretaus paciento dozės režimo žr. Dozių tvarkaraščio plane.

Leisti į veną.
STOP Patikrinkite paciento ID.
NENAUDOKITE leukocitų deplecijos filtro.
NEŠVITINTI.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Tik autologiniam vartojimui.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Transportuoti ir laikyti skysto azoto garuose $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Suvartoti per 1 valandą po atšildymo. Negalima užšaldyti pakartotinai.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1951/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Aph ID:
COI ID:
Ligoninės ID:
Pirmas:
Paskutinis:
Gimimo data:
S/N:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA
--

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

INFUZIJOS MAIŠELIS

1. VAISTINIO PREPARATO IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Aucatzyl 410×10^6 ląstelių infuzinė dispersija
obekabtagenas autoleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės).
Leisti į veną.

2. VARTOJIMO METODAS

Švirkštu ištraukite nurodytą tūrį (10×10^6 maišelio konfigūracija).

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Prieš vartojimą perskaitykite leidimo infuzijai pažymėjimą.
NENAUDOKITE leukocitų deplecijos filtro.
NEŠVITINTI.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Aph ID:
COI ID:
Ligoninės ID:
Pirmas:
Paskutinis:
Gimimo data:
S/N:

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10×10^6 maišelio konfigūracija.
10 ml maišelyje.
Turinys: $\leq 100 \times 10^6$ CAR+ gyvybingos T ląstelės.

100×10^6 maišelio konfigūracija.
10–20 ml maišelyje.
Turinys: $\leq 100 \times 10^6$ CAR+ gyvybingos T ląstelės.
Dozė gali būti suspenduota viename arba keliuose infuzijos maišeliuose.

100×10^6 maišelio konfigūracija.
30–70 ml maišelyje.
Turinys: 100×10^6 CAR+ gyvybingos T ląstelės.

300×10^6 maišelio konfigūracija.
30–70 ml maišelyje.
Turinys: $\leq 300 \times 10^6$ CAR+ gyvybingos T ląstelės.

Dozė gali būti suspenduota viename arba keliuose infuzijos maišeliuose.

6. KITA

STOP Patikrinkite paciento ID.

Tik autologiniam vartojimui.

INFORMACIJA LEIDIMO INFUZIJAI PAŽYMĖJIME (*RfIC*), PRIDEDAMAME PRIE KIEKVIENOS VIENAM PACIENTUI SKIRTOS SIUNTOS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aucatzyl 410×10^6 ląstelių infuzinė dispersija.
obekabtagenas autoleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės).

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Autologinės prisodrintos žmogaus T ląstelės, *ex vivo* transdukuotos lentivirusiniu vektoriumi, kad būtų išreikštas anti-CD19 chimerinio antigeno receptorius (CAR).

3. VAISTINIO PREPARATO KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI) IR DOZĖ

Tikslinė dozė	410×10^6 CD19 CAR teigiamos gyvybingos T ląstelės
---------------	--

Maišelio konfigūracija: 10×10^6 CD19 CAR teigiamos gyvybingos T ląstelės (mėlynas maišelis)		
DP maišelio serijos numeris		
10×10^6 dozės maišelių skaičius	1	Maišelis
Kiekis maišelyje	10	ml
CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių skaičius viename maišelyje		$\times 10^6$
Tūris, skirtas švirkšti švirkštu, kad būtų suleista 10×10^6 CD19 CAR teigiamos gyvybingos T ląstelės		ml

Maišelio konfigūracija: 100×10^6 CD19 CAR teigiamos gyvybingos T ląstelės (oranžinis maišelis)		
DP maišelio serijos numeris (-iai)		
100×10^6 dozei reikalingų maišelių skaičius		Maišelis (-iai)
Kiekis maišelyje		ml
CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių skaičius kiekviename maišelyje		$\times 10^6$
Kiekis, skiriamas infuzija	Visas maišelis (-iai)	

Maišelio konfigūracija: 300×10^6 CD19 CAR teigiamos gyvybingos T ląstelės (raudonas maišelis)		
DP maišelio serijos numeris (-iai)		
300×10^6 dozei reikalingų maišelių skaičius		Maišelis (-iai)
Kiekis maišelyje		ml
CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių skaičius kiekviename maišelyje		$\times 10^6$
Kiekis, skiriamas infuzija	Visas maišelis (-iai)	

4. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Leisti į veną.
STOP Patikrinkite paciento ID.
NENAUDOKITE leukocitų deplecijos filtro.
NEŠVITINTI.
Nurodymus dėl atitinkamo konkretaus paciento dozės režimo žr. Dozių tvarkaraščio plane.

5. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Išsaugokite šį dokumentą ir pasirūpinkite, kad su juo būtų galima susipažinti ruošiantis vartoti Aucatzyl.
Tik autologiniam vartojimui.
Su bet kokia skubia užklausa kreipkitės į Autolus Pacientų tarnybą 00800 0825 0829

6. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Transportuoti ir laikyti skysto azoto garuose ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Sunaudokite per 1 valandą po atšildymo.
Atšildyto vaisto negalima šaldyti ir pakartotinai užšaldyti.

7. TINKAMUMO LAIKAS

Vaisto tinkamumo laikas:

8. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus ląstelių. Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia šalinti laikantis vietinių reikalavimų dėl žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo.

9. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Tapatybės grandinės (TG) ID: CHG2344
Bendras Europos kodeksas:
Aferezės identifikatorius:
Paciento ligoninės ID:
Paciento vardas:
Paciento vidurinis inicialas:
Paciento pavardė:
Gimimo data:

10. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Vokietija

11. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)
--

EU/1/25/1951/001

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis informacija pacientui

Aucatzyl 410x10⁶ ląstelių infuzinė dispersija obekabtagenas autoleucelas (CAR+ gyvybingos T ląstelės).

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums skiriant šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Gydytojas išduos Jums paciento kortelę. Atidžiai perskaitykite ir laikykitės joje pateiktų nurodymų.
- Visada parodykite paciento kortelę gydytojui arba slaugytojui per apsilankymą arba atvykę į ligoninę.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), nedelsiant kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Aucatzyl ir kam jis vartojamas.
2. Kas žinotina prieš Jums skiriant Aucatzyl.
3. Kaip Aucatzyl skiriamas?
4. Galimas šalutinis poveikis.
5. Kaip laikyti Aucatzyl.
6. Pakuotės turinys ir kita informacija.

1. Kas yra Aucatzyl ir kam jis vartojamas

Aucatzyl yra genų terapijos produktas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos obekabtageno autoleucelo. Vaistas yra gaminamas specialiai Jums iš Jūsų T ląstelių. T ląstelės yra baltųjų kraujo ląstelių rūšis, kuri yra svarbi Jūsų imuninei sistemai (kūno apsaugai), kad ji tinkamai veiktų.

Aucatzyl yra vaistas nuo vėžio, vartojamas gydyti 26 metų ir vyresnių suaugusiųjų B ląstelių ūminę limfoblastinę leukemiją (B ŪLL) – kraujo vėžio rūšį, kuri veikia Jūsų kaulų čiulpuose esančius baltuosius kraujo kūnelius, vadinamus B limfoblastais. Jis vartojamas, kai vėžys atsinaujina (pasikartoja) arba nepagerėja po ankstesnio gydymo (atsparus gydymui).

Aucatzyl veiklioji medžiaga obekabtagenas autoleucelas yra paties paciento T ląstelės, kurios laboratorijoje buvo genetiškai modifikuotos, kad gamintų baltymą, vadinamą chimeriniu antigenų receptoriumi (CAR). CAR gali prisijungti prie kito baltymo, esančio ant vėžinių ląstelių, vadinamų CD19, paviršiaus. Kai pacientui skiriama Aucatzyl infuzija (lašinimas), modifikuotos T ląstelės prisijungia prie vėžio ląstelių ir jas nužudo, taip padėdamos pašalinti vėžį iš organizmo.

Jeigu turite klausimų apie tai, kaip veikia Aucatzyl arba kodėl šis vaistas skirtas Jums, kreipkitės į gydytoją.

2. Ką žinotina prieš Jums skiriant Aucatzyl

Aucatzyl skirti draudžiama:

- jeigu yra alergija veikliajai medžiagai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu manote, kad esate alergiški, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu negalite gauti gydymo, vadinamo limfocitų deplecijos chemoterapija, kuri naudojama baltųjų kraujo kūnelių kiekiui kraujyje sumažinti (taip pat žr. 3 skyrių „Kaip Aucatzyl skiriamas“).

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Aucatzyl gaminamas iš Jūsų pačių baltųjų kraujo kūnelių ir turi būti skiriamas tik Jums (autologinis vartojimas).

Pacientams, gydomiems Aucatzyl, gali išsivystyti naujų vėžio formų. Buvo pranešimų apie pacientus, kuriems po gydymo panašiais vaistais išsivystė T ląstelių vėžys. Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu patiriate bet kokią naują liaukų (limfmazgių) patinimą arba odos pokyčių, pvz., naujų išbėrimų arba gumbelių.

Ištyrimai ir patikrinimai

Prieš Jums skiriant Aucatzyl

Gydytojas atliks patikrinimus, kad nuspręstų, kaip Jums skirti Aucatzyl ir ar Jums reikia papildomų vaistų (taip pat žr. 3 skyrių „Kaip Aucatzyl skiriamas“). Remiantis šių ištyrimų rezultatais, gydytojas gali atidėti arba pakeisti planuojamą gydymą Aucatzyl.

Gydytojas atliks šiuos ištyrimus ir patikrinimus:

- Patikrins, ar turite kokių nors plaučių, širdies, kepenų arba inkstų sutrikimų.
- Ieškos infekcijos požymių; bet kokia infekcija bus gydoma prieš vartojant Aucatzyl.
- Patikrins, ar nėra transplantato prieš šeiminingą ligos (TPŠL) požymių bei simptomų, jeigu per pastaruosius 3 mėnesius Jums buvo atlikta kamieninių ląstelių transplantacija (procedūra, kai paciento kaulų čiulpai pakeičiami naujais kaulų čiulpais). TPŠL atsiranda, kai persodintos ląstelės puola Jūsų organizmą, sukeldamos tokius simptomus kaip bėrimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir kruvinos išmatos.
- Patikrins, ar sergate arba sirgote ligomis, turinčiomis poveikį centrinei nervų sistemai. Tai apima tokias ligas kaip epilepsija, insultas, sunkūs smegenų sužalojimai arba psichinės ligos per pastaruosius 3 mėnesius.
- Patikrins, ar vėžys blogėja. Jūsų vėžio simptomai gali būti karščiavimas, silpnumo jausmas, dantenų kraujavimas ir kraujosruvos.
- Patikrins, ar vėžys išplito į smegenis.
- Patikrins, šlapimo rūgšties kiekį kraujyje ir kiek vėžinių ląstelių yra kraujyje. Tai parodys, ar Jums gali išsivystyti būklė, vadinama naviko lizės sindromu. Jums gali būti skiriami vaistai, padedantys išvengti šios būklės.
- Patikrins, ar nėra hepatito B, hepatito C arba ŽIV infekcijos. Prieš vartojant Aucatzyl, Jums gali tekti gydyti bet kurią iš šių infekcijų.
- Patikrins, ar per pastarąsias 6 savaites buvote paskiepyti, ar planuojate pasiskiepyti per artimiausius kelis mėnesius.

Jeigu kuris nors iš pirmiau nurodytų punktų Jums tinka arba nesate tikri, pasakykite gydytojui arba slaugytojui prieš Jums skiriant Aucatzyl.

Po to, kai Jums buvo suleistas Aucatzyl

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba slaugytojui arba nedelsdami kreipkitės skubios pagalbos, jeigu patiriate bet kurį iš šių požymių:

- Karščiavimas ir šaltkrėtis, žemas kraujospūdis ir žemas deguonies lygis kraujyje, kuris gali sukelti tokius simptomus kaip greitas arba netolygus širdies plakimas ir dusulys. Tai gali būti rimto negalavimo, vadinamo citokinų išsiskyrimo sindromu (CIS), požymiai. Apie kitus CIS simptomus žr. 4 skyriuje.
- Sąmonės netekimas arba sąmonės aptemimas, nevalingas drebulys (tremoras), traukuliai, kalbėjimo sunkumas, kalbos sutrikimas ir kalbos supratimo sunkumas. Tai gali būti rimtų nervų sistemos sutrikimų, vadinamų su imuninėmis ląstelėmis siejamo neurotoksiškumo sindromo (ICANS), požymiai.
- Šilumos jausmas, karščiavimas, šaltkrėtis arba drebulys, gerklės skausmas arba burnos opos. Tai gali būti infekcijos požymiai, kuriuos gali sukelti žemas baltųjų kraujo kūnelių, vadinamų neutrofilais, lygis.
- Stipraus nuovargio jausmas, silpnumas ir dusulys. Tai gali būti žemo raudonųjų kraujo kūnelių lygio (anemijos) požymiai.
- Greitesnis kraujavimas arba kraujosruvų atsiradimas. Tai gali būti žemo kraujo trombocitų (komponentų, kurie padeda kraujui krešėti) lygio kraujyje požymiai (trombocitopenija).

Jeigu kuris nors iš pirmiau minėtų dalykų Jums tinka (arba nesate tikri), pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Siekiant sumažinti pirmiau nurodytą riziką, 14 dienų po pirmosios infuzijos būsite kasdien stebimi, ar Jums nepasireiškia šalutinis poveikis. Gydytojas nuspręs, kaip dažnai būsite stebimi po pirmųjų 14 dienų ir stebės Jus dar mažiausiai 4 savaites po to. Gydytojui gali reikėti skirti papildomų vaistų šalutiniam poveikiui kontroliuoti, pvz., gliukokortikosteroidų, tocilizumabo ir (arba) antibiotikų.

Gydytojas reguliariai tikrins Jūsų kraujo rodiklius, nes kraujo kūnelių skaičius gali sumažėti arba, jeigu jau yra mažas, kraujo kūnelių skaičius gali likti mažas.

Mažiausiai 4 savaites būti arti (2 valandų kelio atstumu) iki gydymo centro, kuriame Aucatzyl buvo vartojamas. Žr. 3 skyrių.

Jūsų bus paprašyta dalyvauti ilgalaikiame tolesnio stebėjimo tyrime arba registre, kad geriau suprastume ilgalaikį Aucatzyl poveikį.

Neduokite kraujo, organų, audinių arba ląstelių transplantacijai.

Vaikams ir paaugliams

Aucatzyl neturi būti skiriamas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams.

Kiti vaistai ir Aucatzyl

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui ar slaugytojui.

Pirmiausia pasakykite gydytojui arba slaugytojui prieš Jums skiriant Aucatzyl, jeigu:

- Vartojate bet kokius vaistus, kurie silpnina imuninę sistemą, pvz., kortikosteroidus, nes šie vaistai gali trukdyti Aucatzyl poveikiui.
- Anksčiau Jums buvo skirtas gydymas, skirtas CD19 baltymui.

Skiepijimas

Jums negali būti skiriamos tam tikros vakcinos, vadinamos gyvomis vakcinomis:

- 6 savaites iki trumpo chemoterapijos kurso (vadinamo limfocitų deplecijos chemoterapija), skirto paruošti Jūsų organizmą Aucatzyl.
- Gydant Aucatzyl.
- Po gydymo, kol imuninė sistema atsigauna.

Pasitarkite su savo gydytoju, jeigu Jums reikia skiepytis.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Taip yra todėl, kad Aucatzyl poveikis nėščioms arba žindančioms moterims nėra žinomas ir gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui arba žindomam vaikui.

Prieš pradėdant gydymą Jums bus atliktas nėštumo testas. Aucatzyl reikia vartoti tik tuo atveju, jeigu rezultatas rodo, kad nesate nėščia. Gydymo Aucatzyl metu turite naudoti kontracepciją. Jeigu esate nėščia arba manote, kad po gydymo Aucatzyl galite būti nėščia, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Vairavimas ir įrankių arba mechanizmų valdymas

Bent 8 savaites po infuzijos nevairuokite, nevaldykite įrankių, mechanizmų ir nedalyvaukite veikloje, kuriai reikia budrumo. Aucatzyl gali sukelti tokių sutrikimų kaip pakitusi arba prislopinta sąmonė, sumišimas ir priepuoliai (traukuliai). Žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“.

Aucatzyl sudėtyje yra natrio, kalio ir dimetilsulfoksido (DMSO)

Šio vaisto bendroje dozėje yra 1 131 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 57 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

Kiekvienoje šio vaisto dozėje yra 39 mg kalio. Būtina atsižvelgti, jei sutrikusi inkstų funkcija arba kontroliuojamas kalio kiekis maiste.

Aucatzyl sudėtyje taip pat yra DMSO, kuris gali sukelti sunkias alergines reakcijas.

3. Kaip Aucatzyl skiriamas

Jūsų kraujo kūnelių davimas Aucatzyl pagaminti

Aucatzyl gaminamas iš nuosavų baltųjų kraujo kūnelių.

- Jūsų gydytojas paims šiek tiek Jūsų kraujo pro į veną įstatytą vamzdelį (kateterį).
- Šiek tiek Jūsų baltųjų kraujo kūnelių bus atskirta iš Jūsų kraujo, o likęs Jūsų kraujas bus grąžintas į Jūsų organizmą. Tai vadinama leukofereze ir gali trukti nuo 3 iki 6 valandų.
- Jūsų baltieji kraujo kūneliai yra naudojami Aucatzyl gaminti specialiai Jums. Tai gali užtrukti maždaug 21 dieną.

Kiti vaistai, kuriuos vartosite prieš Aucatzyl vartojimą

- Nuo 6 dienos iki 3 dienos prieš vartojant Aucatzyl, Jums bus skiriamas gydymas, vadinamas limfocitų deplecijos chemoterapija. Tai leis modifikuotoms T ląstelėms Aucatzyl pasidauginti Jūsų organizme po to, kai Jums bus suleistas Aucatzyl. Gydymas Aucatzyl gali būti atidėtas priklausomai nuo to, kaip reaguojate į chemoterapiją.

- Prieš pradedant limfocitų deplecijos chemoterapiją, reikia atlikti kaulų čiulpų įvertinimą, kad būtų galima nustatyti pirmosios ir antrosios infuzijos metu skiriamo Aucatzyl kiekį.
- Maždaug 30 minučių prieš vartojant Aucatzyl Jums bus duodama paracetamolio ir difenhidramino (antialerginio vaisto). Tai padeda išvengti reakcijų į infuziją ir karščiavimo.

Kaip Aucatzyl skiriamas

Aucatzyl Jums suleis gydytojas specializuotame gydymo centre, turinčiame šio vaisto vartojimo patirties.

- Gydytojas patikrins, ar Aucatzyl buvo paruoštas iš Jūsų kraujo, patikrindamas, ar paciento tapatybės informacija ant Aucatzyl infuzijos maišelio atitinka Jūsų duomenis.
- Aucatzyl skiriamas infuzija (lašinant) į veną.
- Aucatzyl bus skiriamas 2 infuzijomis su maždaug 9 dienų pertrauka, kad būtų pasiekta bendra tikslinė dozė. Pirmoji infuzija truks ne ilgiau kaip 10 minučių. Jeigu pastebėjote šalutinį poveikį, nedelsdami praneškite gydytojui. Antroji infuzija paprastai trunka mažiau nei valandą.
- Pirmosios ir antrosios infuzijos metu skiriamas Aucatzyl kiekis priklausys nuo Jūsų leukemijos masto. Pirmosios ir antrosios infuzijų metu skiriama obekabtageno autoleucelo dozė koreguojama atsižvelgiant į leukemijos sunkumą. Tačiau bendra tikslinė dozė išlieka nepakitusi, nesvarbu, kokia pažengusi yra Jūsų leukemija.

Paklauskite savo gydytojo arba slaugytojo, jeigu kyla abejonių dėl to, kaip Aucatzyl Jums skiriamas.

Po pirmosios Aucatzyl dozės skyrimo

- Bent 4 savaites likite arti gydymo centro (2 valandų kelio atstumu).
- 14 dienų po pirmosios infuzijos būsite stebimi kiekvieną dieną, kad gydytojas galėtų patikrinti, ar gydymas veikia, ir, jeigu reikia, padėti Jums pašalinti bet kokią šalutinį poveikį, pvz., CIS, ICANS arba infekcijas (žr. 2 skyrių „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“).
- Gydytojas įvertins, ar antroji Aucatzyl dozė bus tęsiama kaip planuota. Jeigu pasireiškia kokių nors sunkių simptomų, gali tekti atidėti antrąją dozę arba nutraukti gydymą. Po antrosios dozės taip pat turite būti kasdien stebimi 14 dienų po infuzijos, ar nėra galimo šalutinio poveikio, kaip ir po pirmosios infuzijos.

Jeigu praleidote vizitą pas gydytoją

Jeigu praleidote vizitą, kuo greičiau kreipkitės į gydytoją arba gydymo centrą ir susitarkite dėl kito vizito.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Aucatzyl gali sukelti šalutinį poveikį, kuris gali būti sunkus arba pavojingas gyvybei. **Nedelsdami pasakykite gydytojui**, jeigu po Aucatzyl infuzijos Jums pasireiškia bet kuris šis šalutinis poveikis:

Labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- Karščiavimas ir šaltkrėtis, žemas kraujospūdis, žemas deguonies lygis kraujyje, kuris gali sukelti tokius simptomus kaip greitas arba netolygus širdies plakimas ir dusulys. Tai gali būti rimto negalavimo, vadinamo citokinų išsiskyrimo sindromu (CIS), požymiai. Kiti citokinų išsiskyrimo sindromo simptomai yra pykinimas, vėmimas, viduriavimas, nuovargis, raumenų

skausmas, sąnarių skausmas, patinimas, galvos skausmas, širdies, plaučių ir inkstų nepakankamumas ir kepenų pažeidimas.

- Sąmonės netekimas arba sąmonės aptemimas, nevalingas drebulys (tremoras), traukuliai, kalbėjimo sunkumas, kalbos sutrikimas ir kalbos supratimo sunkumas. Tai gali būti rimtų nervų sistemos sutrikimų, vadinamų su imuninėmis ląstelėmis siejamo neurotoksiškumo sindromo (ICANS), požymiai.
- Šilumos jausmas, karščiavimas, šaltkrėtis arba drebulys, burnos opos arba gerklės skausmas. Tai gali būti infekcijos požymiai.
- Stipraus nuovargio jausmas, silpnumas ir dusulys. Tai gali būti žemo raudonųjų kraujo kūnelių lygio (anemijos) požymiai.
- Nenormaliai žemas neutrofilų (baltųjų kraujo kūnelių tipas) lygis (neutropenija), kuris gali padidinti infekcijos riziką.
- Greitesnis kraujavimas arba kraujosruvų atsiradimas. Tai gali būti žemo trombocitų (komponentų, kurie padeda kraujui krešėti) lygio kraujyje požymiai (trombocitopenija).

Jeigu po Aucatzyl vartojimo pasireiškia kuris nors pirmiau minėtas šalutinis poveikis, **kreipkitės skubios medicininės pagalbos**.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Kitas šalutinis poveikis yra išvardytas toliau. Jeigu šis šalutinis poveikis tampa sunkus arba rimtas, arba jeigu dėl jo nerimaujate, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Labai dažnas: gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių

- žemas baltųjų kraujo kūnelių lygis (leukopenija);
- žemas limfocitų (baltųjų kraujo kūnelių tipas) lygis (limfopenija);
- neutropenija su karščiavimu (febrilinė neutropenija);
- pykinimas;
- vidurių užkietėjimas;
- viduriavimas;
- pilvo skausmas;
- vėmimas;
- galvos skausmas;
- nenormali smegenų funkcija (encefalopatija);
- svaigulys;
- karščiavimas (pireksija);
- spartus širdies plakimas (tachikardija);
- žemas kraujospūdis (hipotenzija);
- kraujavimas (hemoragija);
- skausmas;
- nuovargis;
- patinimas (edema);
- kosulys;
- sumažėjęs apetitas;
- sąnarių skausmas (raumenų ir kaulų skausmas);
- bėrimas;
- grybelinė infekcija;
- svorio netekimas;
- kraujo krešėjimo sutrikimai (koaguliopatija);
- didelis feritino (baltymo, kuris organizme kaupia geležį) kiekis serume (hiperferitinemija);
- kraujo tyrimų metu stebėtas kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas;

Dažnas: gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių:

- šaltkrėtis;
- baltųjų kraujo kūnelių kaupimasis, pažeidžiantis organus, įskaitant kaulų čiulpus, kepenis ir blužnį, ir naikinantį kitus kraujo kūnelius (hemofagocitinė limfohistiocitozė);
- mažas imunoglobulinų (antikūnų) kiekis kraujyje, dėl kurio kyla didelė infekcijos rizika (hipogamaglobulinemija);
- burnos gleivinės uždegimas (stomatitas);
- nereguliarus širdies plakimas (aritmija);
- širdies nepakankamumas;
- su infuzija susijusi reakcija, įskaitant tokius simptomus kaip karščiavimas, šaltkrėtis, bėrimas arba pasunkėjęs kvėpavimas;
- nekontroliuojamas drebulys arba drebėjimas vienoje arba keliuose kūno dalyse (tremoras);
- sumišimas (delyras).

Pacientams, vartojantiems kitus CAR T vaistus, buvo fiksuota naujų tipų vėžio, prasidedančio T ląstelėse (antrinės T ląstelių kilmės piktybinės ligos), išsivystymo atvejų.

Praneškite gydytojui, jeigu jums pasireiškia kuris nors pirmiau nurodytas šalutinis poveikis. Jeigu šis šalutinis poveikis tampa sunkus arba rimtas, arba jeigu dėl jo nerimaujate, nedelsdami pasakykite gydytojui.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Aucatzyl

Toliau pateikta informacija skirtas tik gydytojams.

Ant infuzijos maišelio etiketės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti ir transportuoti užšaldytą skysto azoto garuose, ≤ -150 °C temperatūroje. Neatšildykite vaisto, kol jis nebus paruoštas vartoti. Tinkamumo laikas po atšildymo: 1 valanda.

Negalima užšaldyti pakartotinai.

Nenaudokite šio vaisto, jeigu infuzijos maišelis yra pažeistas arba prateka.

Nesuvartotą vaistą arba atliekas reikia tvarkyti pagal vietinės žmogaus kilmės medžiagų atliekų tvarkymo gaires.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Aucatzyl sudėtis

Veiklioji medžiaga yra obekabtagenas autoleucelas. Vaistas supakuotas į 3 arba daugiau infuzijos maišelių, kuriuose yra bendras tikslinis 410×10^6 anti-CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių kiekis, kad būtų galima dozuoti suskaidytu režimu.

Pagalbinės medžiagos yra dinatrio edetatas, dimetilsulfoksidas (DMSO), žmogaus albumino tirpalas ir fosfatinis buferinis tirpalas (PBS), kurį sudaro kalio divandenilio fosfatas, natrio chloridas, dinatrio fosfatas, kalio chloridas ir injekcinis vanduo (žr. 2 skyrių „Aucatzyl sudėtyje yra natrio, kalio ir dimetilsulfoksido (DMSO)“.

Šio vaisto sudėtyje yra genetiškai modifikuotų žmogaus kraujo ląstelių.

Aucatzyl išvaizda ir kiekis pakuotėje

Aucatzyl yra bespalvė arba šviesiai geltona, labai opalinė infuzinė dispersija. Jis tiekiamas 3 arba daugiau infuzijos maišelių, atskirai supakuotų metalinėje kasetėje. Metalinės kasetės yra supakuotos į „ModPak“, kuri transportuojama kriogeniniame inde.

Registruotojas

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Vokietija

Tel.: 00800 0825 0829 (šis nemokamas numeris galioja visose ES šalyse)

Gamintojas

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Vokietija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaisto registracija yra sąlyginė.

Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams (žr. PCS 6.6 skyrių):

Aucatzyl skirtas autologiniam vartojimui.

Gydymą sudaro suskaidyta infuzijos dozė, kurios sudėtyje yra CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių dispersija 3-uose arba daugiau infuzijos maišelių.

Tikslinė Aucatzyl dozė yra 410×10^6 CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių, esančių 3 arba daugiau infuzinių maišelių.

Gydymo režimą sudaro suskaidyta infuzijos dozė, skiriama 1 ir 10 dieną (± 2 dienos):

- Dozės režimas bus nustatomas pagal naviko našą, įvertintą kaulų čiulpų (KČ) blastų procentine dalimi iš mėginio, gauto 7 dienų laikotarpiu iki limfocitų deplecijos pradžios (žr. toliau esantį skyrių „Kaulų čiulpų įvertinimas“).
- Be to, žr. Leidimo infuzijai pažymėjimą (*R/IC*) ir Dozių tvarkaraščio planą, kuriame nurodytas tikrasis ląstelių skaičius ir tūriai, kuriuos reikia infuzuoti, ir pasirinkite tinkamą dozės režimą.

Prieš pradėdant taikyti limfocitų deplecijos chemoterapiją, įsitikinkite, kad turite Aucatzyl (žr. PCS 4.4 skyrių). Gamybos trukmė (laikotarpis nuo leukoferezės gavimo iki produkto sertifikavimo) yra maždaug 20 dienų (intervalas: 17–43).

Prieš skiriant limfocitų deplecijos chemoterapiją ir Aucatzyl reikia kliniškai iš naujo įvertinti pacientus, kad būtų užtikrinta, jog pacientas tinkamas gydyti.

Aucatzyl gavimas ir laikymas:

- Aucatzyl tiekiamas tiesiai į ląstelių terapijos laboratoriją, susijusią su infuzijos centru garų fazės skysto azoto kriogeniame inde ($\leq -150^\circ\text{C}$).
- Paciento tapatybė turi atitikti paciento identifikatorius, nurodytus Aucatzyl *R/IC* ir infuzijos maišelio etiketėje.
- **Sutikrinkite paciento tapatybę ant infuzijos maišelių su paciento identifikatoriais ant kriogeninio indo**, žr. 1 pav. Jeigu etikečių ir paciento identifikatoriai nesutampa, susisiekite su Autolus telefonu 00800 0825 0829.
- Infuzijos maišelį (-ius) laikykite metalinėje kasetėje (-ėse), perkelkite Aucatzyl į kontroliuojamos prieigos garų fazę vietoje, kurioje skystas azotas laikomas $\leq -150^\circ\text{C}$ (kol bus paruoštas atšildyti ir suvartoti).
- **Kad vaistinis preparatas neatšiltų anksčiau laiko, būtina užtikrinti, kad išimtas iš garų fazės skysto azoto aplinkos jis būtų laikomas kuo trumpiau (rekomenduojama ne ilgiau kaip 90 sekundžių).**

Vartojimas

Griežtai laikykitės vartojimo nurodymų, kad būtų kuo mažiau dozavimo klaidų.

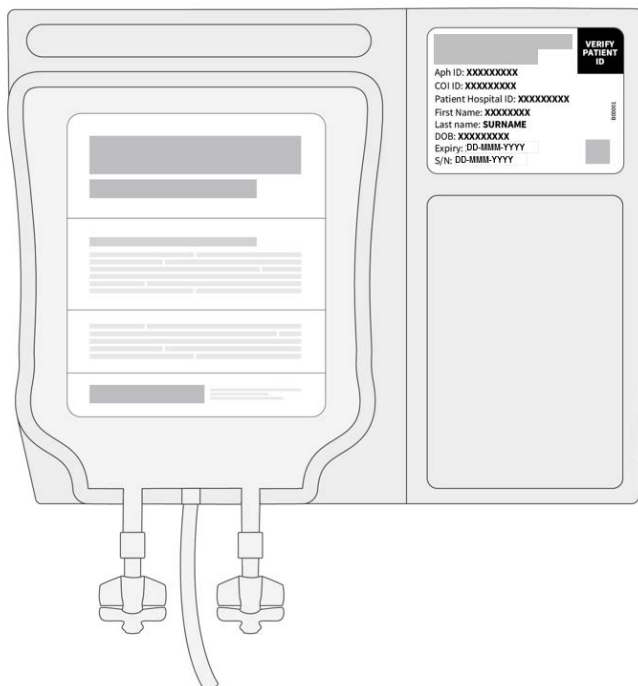
Aucatzyl skirtas tik autologiniam vartojimui. Būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka konkrečią paciento informaciją ant Aucatzyl infuzijos maišelio. Neatlikite Aucatzyl infuzijos, jeigu konkrečiam pacientui skirtoje etiketėje pateikta informacija neatitinka numatyto paciento.

Paciento paruošimas Aucatzyl infuzijai

Kaulų čiulpų įvertinimas

KČ įvertinimas turi būti atliktas iš biopsijos ir (arba) aspirato mėginio, paimto 7 dienų laikotarpiu iki limfocitų deplecijos chemoterapijos pradžios. KČ įvertinimas bus naudojamas Aucatzyl dozės režimui nustatyti: Didelės naviko naštos režimas, jeigu blastų procentinė dalis yra $>20\%$, arba mažos auglio naštos režimas, jeigu blastų procentinė dalis yra $\leq 20\%$, žr. 2 pav.

1 paveikslas. Konkretūs paciento identifikatoriai



Konkretoaus paciento identifikatorius:

Aferezės ID
Tapatybės ID grandinė
Paciento ligoninės ID
Paciento vardas ir pavardė
Paciento gimimo data

Jeigu KČ vertinimo rezultatai yra neaiškūs:

- Pakartokite biopsiją arba aspiravimą (bet tik vieną kartą). PASTABA. Kartotinę biopsiją arba aspiraciją reikia atlikti tik prieš limfocitų deplecijos chemoterapiją.
- Jeigu rezultatai lieka neaiškūs, tęskite didelės naviko naštos režimu (t. y. 10×10^6 dozės suvartojimas 1 dieną), pagal Aucatzyll suskaidytos dozės režimą, pakoreguotą atsižvelgiant į naviko naštą.

2 paveikslas. Naviko naštos pakoreguotas suskaidytos dozės režimas

Didelės naviko naštos dozės režimas

(Kaulo čiulpų blastų $>20\%$ arba neaiškus)

1 diena	10 diena (± 2 dienos)
10×10^6 dozių, vartojamų švirkštu*	100×10^6 dozių, vartojamų infuzija iš maišelio ⁺ ir 300×10^6 dozių, vartojamų infuzija iš maišelio ⁺

Mažos naviko naštos dozavimo režimas

(Kaulo čiulpų blastų $\leq 20\%$)

1 diena	10 diena (± 2 dienos)
100×10^6 dozių, vartojamų infuzija iš maišelio ⁺	10×10^6 dozių, vartojamų švirkštu* ir 300×10^6 dozių, vartojamų infuzija iš maišelio ⁺

* Tikslų tūrį, kurį reikia skirti švirkštu, žr. RfIC. 10×10^6 CD19 CAR teigiamo gyvybingo T ląstelių maišelio konfigūracija paprastai yra su pertekliumi, todėl svarbu paimti tik nurodytą tūrį.

+ 100×10^6 ir 300×10^6 dozės bus suspenduotos viename arba keliuose infuzijos maišeliuose.

Derinimo terapija

Derinimo terapija gali būti svarstoma gydytojo pasirinkimu prieš infuziją, siekiant sumažinti naviko našlą arba stabilizuoti ligą.

Pirminis gydymas (limfocitų deplecijos chemoterapija)

- Prieš pradėdami limfocitų deplecijos chemoterapiją, įsitikinkite, kad turite Aucatzyl. Gamybos trukmė (laikotarpis nuo leukoferezės gavimo iki produkto sertifikavimo) yra maždaug 20 dienų (intervalas: 17–43).
- Limfocitų deplecijos chemoterapijos režimą atlikite prieš Aucatzyl infuziją: 30 mg/m² fludarabino (FLU) per parą į veną ir 500 mg/m² ciklofosfamido (CY) per parą į veną. FLU ir CY bus skiriami kartu 2 dienas, o fludarabinas – tik trečią ir ketvirtą dieną (bendra dozė: FLU 120 mg/m²; CY 1 000 mg/m²). Ciklofosfamido ir fludarabino dozės pakeitimai nurodyti atitinkamose ciklofosfamido ir fludarabino preparato charakteristikų santraukose.
- Pacientams, kurie negalėjo gauti Aucatzyl dozės 1 dieną, kaip planuota, gali būti svarstoma pakartoti limfocitų deplecijos chemoterapiją, jeigu Aucatzyl dozė vėluoja daugiau kaip 10 dienų. Limfocitų deplecijos chemoterapija neturėtų būti kartojama po pirmosios Aucatzyl dozės. Aucatzyl infuzuokite praėjus 3 dienoms (±1 diena) po limfocitų deplecijos chemoterapijos pabaigos (1 dieną), suteikiant mažiausiai 48 valandų pasišalinimo iš organizmo laikotarpį.

Kai kurioms rizikos pacientų grupėms gydymą Aucatzyl reikia atidėti. Pacientams, kurie negalėjo gauti Aucatzyl dozės 1 dieną, kaip planuota, gali būti svarstoma pakartoti limfocitų deplecijos chemoterapiją, jeigu Aucatzyl dozė vėluoja daugiau kaip 10 dienų. Gali prireikti atidėti antros suskaidytos dozės vartojimą toksiniam poveikiui suvaldyti.

Premedikacija

- Kad sumažėtų infuzijos sukeltos reakcijos tikimybė, rekomenduojama likus 30 minučių iki Aucatzyl infuzijos pradžios skirti premedikaciją paracetamoliu (1 000 mg per burną) ir difenhidraminu (12,5–25 mg į veną arba per burną) ar lygiavertiais vaistiniais preparatais. Nerekomenduojama profilaktiškai vartoti sisteminių kortikosteroidų.

Aucatzyl paruošimas

Prieš vartojimą būtina patvirtinti, kad paciento tapatybė atitinka konkrečią paciento informaciją ant Aucatzyl infuzijos maišelio ir *RfIC*, pateiktą Autolus planavimo portale, *RfIC* taip pat bus įdėtas kriogeniniame inde. Taip pat reikia patvirtinti bendrą infuzinių maišelių, kurių turinį numatoma suleisti, skaičių atsižvelgiant į specifinę paciento informaciją leidimo infuzijai pažymėjime (*RfIC*).

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant vaistinį preparatą

Gydymo įstaigoje Aucatzyl turi būti transportuojamas uždaroje, nuo sudužimo ir nuo pratekėjimo apsaugotose talpyklėse.

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Sveikatos priežiūros specialistai, ruošiantys Aucatzyl, turi imtis atitinkamų atsargumo priemonių (dėvėti pirštines, apsauginius drabužius ir akių apsaugas), kad būtų išvengta galimo infekcinių ligų perdavimo.

Paruošimas prieš vartojimą

- Infuzijos maišelį (-ius) laikykite metalinėje kasetėje (-ėse), perkeldami Aucatzyl į kontroliuojamos prieigos garų fazę vietoje, kurioje skystas azotas laikomas ≤–150 °C (kol bus paruoštas atšildyti ir suvartoti).

- **Kad vaistinis preparatas neatšiltų anksčiau laiko, būtina užtikrinti, kad išimtas iš garų fazės skysto azoto aplinkos jis būtų laikomas kuo trumpiau (rekomenduojama ne ilgiau kaip 90 sekundžių).**

Planavimas prieš paruošiant Aucatzyl

Konkrečios paciento serijos *RfIC* ir Dozių tvarkaraščio planas bus įdėti kriogeniniame inde ir pateikti Planavimo portale.

Įsitikinkite, kad paciento identifikatoriai ant *RfIC* ir infuzinių maišelių sutampa, 1 paveikslas.

1. Įsitikinkite, kad turite paciento KČ įvertinimo rezultatus (žr. PCS 4.2 skyrių „Kaulų čiulpu įvertinimas“).

PASTABA. Paciento KČ blastų vertinimo rezultatai bus naudojami tinkamam dozavimo režimui pasirinkti: Didelės naviko naštos dozės režimas, jeigu blastų procentinė dalis yra $>20\%$ arba neaiški, arba mažos naviko naštos dozės režimas, jeigu blastų procentinė dalis yra $\leq 20\%$, žr. 2 paveikslą.

2. Aucatzyl Dozių tvarkaraščio planas, pateiktas kartu su *RfIC*, padeda nustatyti tinkamą dozės režimą, kuris turi būti skiriamas 1 dieną (3 dienos (± 1 diena) po limfocitų deplecijos chemoterapijos pabaigos) ir 10 dieną (± 2 dienos). Dozių tvarkaraščio plane įrašykite šią informaciją:
 - a. Blastų procentinė dalis pagal paciento KČ įvertinimą.
 - b. Aucatzyl maišelio serijos numeris (-iai); kiekvienai dozei reikalingas maišelių tipo skaičius ir nurodytas tūris, skirtas vartoti švirkštu (10×10^6 dozėje), perrašytas iš *RfIC*.
3. Baigus vartoti Aucatzyl, Dozių tvarkaraščio plane gydantysis gydytojas bus informuotas apie maišelių skaičių ir reikiamą dozę bei Aucatzyl paruošimą 1 ir 10 dienos (± 2 dienų) dozę. *RfIC* suteikia daugiau informacijos ir yra kriogeninio indo dangčio viduje.

Perkėlimas ir atšildymas

- Naudodami užpildytą Dozių tvarkaraščio planą rekomendacijoms gauti, perkeltkite TIK kasetę (-es) / infuzijos maišelį (-ius), kurių reikia nurodytai dozavimo dienai, iš garų fazės skysto azoto laikymo vietos į atitinkamą perkėlimo indą (t. y. garų fazės skysto azoto kriogeninį indą, palaikantį $\leq -150^\circ\text{C}$ temperatūrą), kad būtų galima transportuoti į maišelio atšildymo vietą.
- Perkeltkite reikiamą kasetes po vieną, sutikrindami Aucatzyl maišelio serijos numerius su paciento identifikatoriais kiekvienoje infuzijos maišelio etiketėje, žr. 1 pav.
- **Kad vaistinis preparatas neatšiltų anksčiau laiko, būtina užtikrinti, kad išimtas iš garų fazės skysto azoto aplinkos jis būtų laikomas kuo trumpiau (rekomenduojama ne ilgiau kaip 90 sekundžių).**
- Jeigu tam tikrą dozavimo dieną reikia daugiau nei vieno infuzijos maišelio, vienu metu atšildykite po vieną infuzijos maišelį. NEIŠIMKITE vėlesnių maišelių iš garų fazės skysto azoto saugyklos ($\leq -150^\circ\text{C}$), kol baigsis ankstesnio maišelio infuzija.
- Palikite Aucatzyl infuzijos maišelį jo apvalkale, atšildykite 37°C temperatūroje, naudodami vandens vonelę arba sauso atšildymo metodą, kol maišelyje neliks matomų užšalusių gumulėlių. Kiekvieną maišelį reikia švelniai maigyti, kol ląstelės ką tik atšils. Kiekvieno infuzijos maišelio atšildymas nuo 2 iki 8 minučių. Iš karto po atšildymo išimkite iš vandens vonelės arba atšildymo prietaiso. Atsargiai išimkite infuzijos maišelį iš apvalkalo, kad nepažeistumėte maišelio ir prievadų.
- Atsargiai sumaišykite maišelio turinį, kad išsklaidytumėte ląstelinės medžiagos gumulėlius nedelsdami suleiskite pacientui.
- Pakartotinai neužšaldykite ir neužšaldykite atšildyto vaistinio preparato.

Infuzijos nurodymai

Aucatzyl skirtas tik autologiniam ir intraveniniam vartojimui. Apie premedikaciją ir tocilizumabo arba tinkamo alternatyvaus gydymo anti-IL-6 (pvz., siltuksimabo) prieinamumą žr. PCS 4.2 skyrių.

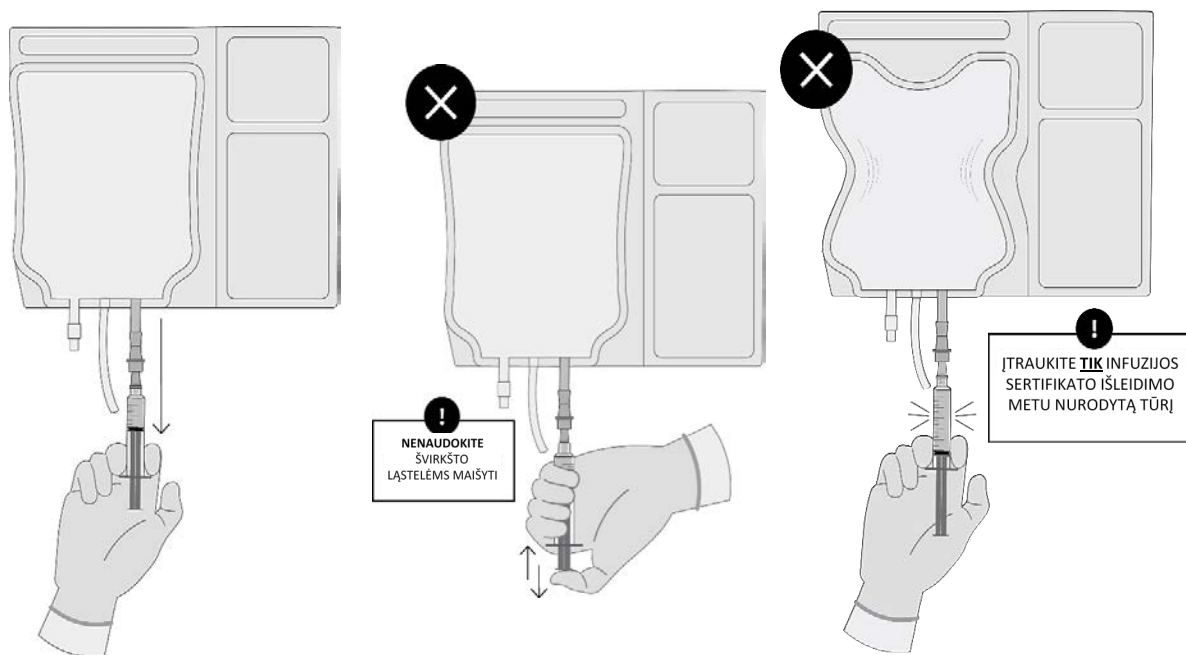
Paciento tapatybė turi sutapti su paciento identifikatoriais, pateiktais Aucatzyl leidimo infuzijai pažymėjime (*RfIC*) ir infuziniame maišelyje.

Dozės suleidimas 10×10^6 CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių (infuzija švirkštu)

10×10^6 ląstelių dozė reikia suvartoti švirkštu, nes tai yra vienintelis būdas suleisti *RfIC* nurodytą tūrį. 10×10^6 ląstelių dozė įtraukti į švirkštą reikia taip:

- Paruoškite ir suleiskite Aucatzyl aseptiniu būdu.
- Atsargiai sumaišykite maišelio turinį, kad išsklaidytumėte ląstelinės medžiagos gumulėlius.
- **Tūris, kurį reikia suvartoti 10×10^6 dozei skirti, nurodytas *RfIC*.**
- Naudokite mažiausio Luerio jungties antgalio švirkštą (1, 3, 5 arba 10 ml) su Luerio jungties maišelio smaigu **reikalingą *RfIC* nurodytam tūriui įtraukti**.
 - o **NENAUDOKITE** leukocitų deplecijos filtro.
 - o **NENAUDOKITE** švirkšto ląstelėms maišyti, žr. 3 pav.

3 paveikslas. Infuzijos švirkštu nurodymai 10×10^6 dozei



- Prieš infuziją užpildykite vamzdelius 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.
- Įtraukę Aucatzyl į švirkštą, patikrinkite tūrį ir suleiskite intravenine infuzija (lėtai stumdami maždaug 0,5 ml/min.) per centrinę veninę liniją (arba didelės periferinės venos prieigos vietą, tinkamą kraujo vaistiniams preparatams).
- Užbaikite infuziją kambario temperatūroje per 60 minučių po atšildymo ir praplaukite vamzdelių liniją 60 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.
- Visą nepanaudotą Aucatzyl kiekį išmeskite laikydamiesi vietinių biologinės saugos nurodymų.

Dozė 100×10^6 ir (arba) 300×10^6 CD19 CAR teigiamų gyvybingų T ląstelių

- Toliau pateikta informacija pateikta *RfIC* ir Dozių tvarkaraščio plane:
 - o Kiekviename infuzijos maišelyje esantis tūris ir bendras CD19 CAR teigiamas gyvybingų T ląstelių skaičius.

- o Dozė, kuri turi būti suleista nurodytą dozavimo dieną, ir maišelių, reikalingų nurodytai CD19 CAR teigiamai gyvybingai T ląstelių dozei suleisti, skaičius.
- o Jeigu reikia daugiau nei vieno maišelio, vėlesnį maišelį atšildykite visiškai suleidę ankstesnį maišelį.
- Prieš infuziją užpildykite vamzdelius 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu.
- Suleiskite Aucatzyl sunkio jėgos arba peristaltiniu siurbliu palaikomą intraveninę infuziją pro centrinę veninę liniją (arba didelės periferinės venos prieigos vietą, tinkamą kraujo preparatams).
 - o **NENAUDOKITE** leukocitų deplecijos filtro.
 - o Aseptiniai metodai turi būti taikomi atliekant venos pradūrimą, praduriant prievadus ir naudojant ląstelių suleidimo procesą.
 - o Aucatzyl infuzijos metu atsargiai sumaišykite maišelio turinį, kad išsklaidytumėte ląstelių gumuliukus.
 - o Per 60 minučių po atšildymo suleiskite visą Aucatzyl infuzijos maišelio turinį kambario temperatūroje, naudodamiesi sunkio jėga arba peristaltiniu siurbliu. Suleidus visą infuzinio maišelio turinį, išplaukite maišelį 30 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo, tada praplaukite vamzdelio liniją 60 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.
 - o Pakartokite 1–3 veiksmus su visais papildomais infuzijos maišeliais, reikalingais nurodytą dozavimo dieną. **NEPRADĖKITE** kito maišelio atšildymo, kol neužbaigta ankstesnio maišelio infuzija.

Stebėjimas

- 14 dienų po pirmosios infuzijos pacientai turi būti kasdien stebimi dėl galimo CIS, ICANS ir kitų toksinio poveikio požymių ir simptomų.
- Stebėjimo dažnumas po pirmųjų 14 dienų turi būti parenkamas gydytojo nuožiūra ir turi būti tęsiamas mažiausiai 4 savaites po infuzijos.
- Nurodykite pacientams bent 4 savaites po pirmosios infuzijos likti arti specializuoto gydymo centro (2 valandų kelio atstumu).

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinės ekspozicijos atveju

Atsitiktinės ekspozicijos atveju būtina laikytis vietinių žmogaus gautos medžiagos tvarkymo gairių. Darbo paviršiai ir medžiagos, ant kurių galėjo patekti Aucatzyl, privalo būti dezinfekuoti atitinkama dezinfekcine medžiaga.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis šalinant šį vaistinį preparatą

Nepanaudotas vaistinis preparatas ir visa sąlytį su Aucatzyl turėjusi medžiaga (kietos ir skystos atliekos) turi būti tvarkomi ir šalinami kaip galimai infekcinės atliekos pagal vietines žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo gaires.

IV PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS IŠVADOS DĖL SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS

Europos vaistų agentūros išvados dėl

- **Sąlyginės registracijos**

Išnagrinėjęs paraišką *CHMP* nusprendė, kad, kaip išsamiau paaiškinta Europos viešame vertinimo protokole, rizikos ir naudos santykis yra palankus rekomenduoti sąlyginę registraciją.