

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aucatzyl 410×10^6 šūnu dispersija infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Aucatzyl (obecabtagene autoleucel) ir uz ģenētiski modificētu autologu šūnu bāzes veidotas zāles, kas satur *ex vivo* transducētas T šūnas, izmantojot anti-CD19 himērisku antigēna receptoru (CAR) ekspresējošu lentivirālu vektoru, kas sastāv no peles anti-CD19 vienas ķēdes mainīgā fragmenta, kas saistīts ar 4-1BB kostimulējošo domēnu un CD3-zeta signāldomēnu.

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrs konkrētam pacientam paredzētais Aucatzyl infūzijas maiss satur obekabtagēna autoleicelu no sērijas atkarīgā autologo T šūnu, kas ir ģenētiski modificētas, lai ekspresētu anti-CD19 CAR himērisko antigēna receptoru (CAR-pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas), koncentrācijā. Zāles ir iepakotas 3 vai vairāk infūzijas maisos, kas kopā satur šūnu dispersiju infūzijām ar 410×10^6 CAR pozitīvām dzīvotspējīgām T šūnām, kas suspendētas kriokonservanta šķīdumā. Devu diapazons ir no 308 līdz 513×10^6 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas.

Kopējais ārstēšanas tilpums ir sadalīts 3 vai vairāk maisos ar mainīgu tilpumu, kas satur $(10 + 100 + 300) \times 10^6$ CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas atbilstoši devai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Zāļu kvantitatīvais sastāvs, ieskaitot ievadāmo infūzijas maisu skaitu (skatīt 6. apakšpunktu), ir sniegts infūzijas izlaides sertifikātā (*RfIC*), kas atrodas pārvadāšanai paredzētā kriokonteinera vāka iekšpusē.

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles kopējā devā satur 7,5 % dimetilsulfoksīda (DMSO), līdz 1131 mg nātrija un 39 mg kālija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Dispersija infūzijām.

Bezkrāsaina līdz gaiši dzeltena, ļoti opalescējoša dispersija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aucatzyl ir paredzēts pieaugušu pacientu ar recidivējošu vai refraktāru (r/r) B šūnu prekursora akūtu limfoblastisku leikozi (B ALL), kuri sasnieguši 26 gadu vecumu, ārstēšanai.

4.2. Devas un ievadīšanas metode

Aucatzyl drīkst ievadīt kvalificētā ārstniecības centrā ārsts, kuram ir pieredze hematoloģisku ļaundabīgu audzēju ārstēšanā un kurš ir apmācīts ievadīt šīs zāles un kontrolēt ar šīm zālēm ārstētos pacientus.

Pirms infūzijas jābūt pieejamai vismaz vienai tocilizumaba devai citokīnu atbrīvošanās sindroma (*cytokine release syndrome*, CRS) gadījumā un neatliekamās palīdzības aprīkojumam. Ārstēšanas centrā ir jābūt pieejamām tocilizumaba papildu devām 24 stundu laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu). Izņēmuma gadījumos, ja tocilizumabs nav pieejams (piemēram, zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā (*European Medicines Agency shortage catalogue*)), pirms infūzijas tocilizumaba vietā jābūt pieejamai piemērotai alternatīvai antiinterleikīnu (IL)-6 terapijai (piemēram, siltuksimabam) CRS ārstēšanai.

Devas

Aucatzyl ir paredzēts tikai autologai un intravenozai lietošanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mērķa deva ir 410×10^6 D19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas (diapazons: $308\text{--}513 \times 10^6$ CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas), kas tiek piegādātas 3 vai vairāk infūzijas maisos.

Ārstēšanas shēma sastāv no dalītas devas, kas jāievada 1. un 10. dienā (± 2 dienas). Devu shēma tiks noteikta pēc audzēja sloga, ko novērtē pēc blastu īpatsvara kaulu smadzeņu paraugā, kas iegūts 7 dienu laikā pirms limfocītu skaita samazināšanas sākuma (1. attēls).

Lai noteiktu faktisko ar infūziju ievadāmo šūnu skaitu un tilpumus, kā arī atbilstošo devu shēmu, ir jāievēro RfIC un Devu grafika plānotājs (IIIA pielikums), kas atrodas kriokonteinera vāka iekšpusē.

Kaulu smadzeņu novērtējums

Kaulu smadzeņu novērtējumam jābūt pieejamam no biopsijas un/vai aspirāta parauga, kas iegūts 7 dienu laikā pirms limfocītu skaita samazinošās ķīmijterapijas uzsākšanas. Kaulu smadzeņu novērtējums tiks izmantots, lai noteiktu Aucatzyl devu shēmu: augsta audzēja sloga shēma, ja blastu īpatsvars ir $> 20\%$, vai zema audzēja sloga shēma, ja blastu īpatsvars ir $\leq 20\%$ (skatīt 1. attēlu).

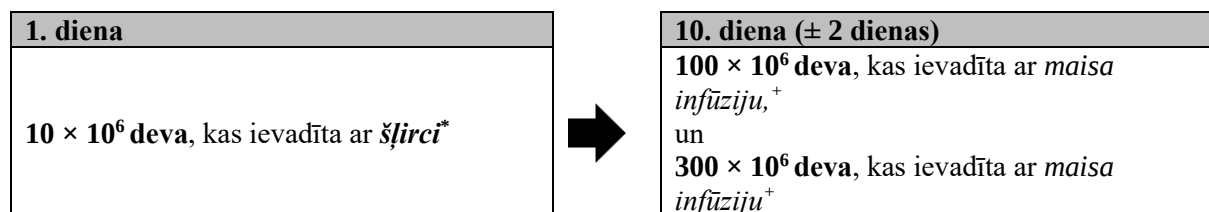
Ja kaulu smadzeņu novērtējuma rezultāti ir nepārliciecināmi, biopsija vai aspirāts jāpaņem atkārtoti (bet tikai vienu reizi). Atkārtotu biopsiju vai aspirātu drīkst paņemt tikai pirms limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas.

Ja rezultāti paliek nepārliciecināmi, jāievada augsta audzēja sloga shēma (t. i., 10×10^6 devas ievadīšana 1. dienā saskaņā ar 1. attēlu).

1. attēls. Audzēja slogam pielāgota Aucatzyl dalīto devu shēma

Augsta audzēja sloga devu shēma

(Blasti kaulu smadzenēs $> 20\%$ vai nepārliciecināmi)



Zema audzēja sloga devu shēma (Blasti kaulu smadzenēs ≤ 20 %)

1. diena	10. diena (± 2 dienas)
100 × 10⁶ deva , kas ievadīta ar <i>maisa infūziju</i> ⁺	10 × 10⁶ deva , kas ievadīta ar <i>šļirci</i> ,* un 300 × 10⁶ deva , kas ievadīta ar <i>maisa infūziju</i> ⁺

* Precīzs tilpums, kas jāievada ar šļirci, ir norādīts RfIC. 10 × 10⁶ CD19 CAR pozitīvā dzīvotspējīgo T šūnu maisa konfigurācija saturirstilpumu, un tāpēc ir svarīgi izņemt tikai norādīto tilpumu.

⁺ 100 × 10⁶ un 300 × 10⁶ devas tiks suspendētas vienā vai vairākos infūzijas maisos bezirstilpuma.

Pārejas terapija

Lai samazinātu audzēja slogu vai stabilizētu slimību, pirms infūzijas var apsvērt pārejas terapiju saskaņā ar parakstītāja izvēli, (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Iepriekšēja ārstēšanas (limfocītu skaitu samazinoša ķīmijterapija)

Limfocītu skaitu samazinošā ķīmijterapijas shēma jāievada pirms Aucatzyl infūzijas: fludarabīns (FLU) 30 mg/m²/dienā intravenozi un ciklofosfamīds (CY) 500 mg/m²/dienā intravenozi -6. un -5. dienā, kam seko fludarabīns -4. un -3. dienā (kopējā deva: FLU 120 mg/m²; CY 1000 mg/m²). Informāciju par ciklofosfamīda un fludarabīna devas izmaiņām skatīt attiecīgajos ciklofosfamīda un fludarabīna zāļu aprakstos.

Atkārtotu ārstēšanu ar limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju pacientiem, kuri nevarēja saņemt Aucatzyl devu 1. dienā, kā plānots, var apsvērt, ja Aucatzyl deva aizkavējas ilgāk par 10 dienām. Limfocītu skaitu samazinošo ķīmijterapiju nedrīkst atkārtot pēc pirmās Aucatzyl devas ievadīšanas.

Aucatzyl ievadīta infūzijas veidā 3 dienas (± 1 diena) pēc limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas pabeigšanas (1. diena), pieļaujot vismaz 48 stundu zāļu izvadīšanas periodu.

Dažām riska pacientu grupām ārstēšana ar Aucatzyl uz laiku jāatliek (skatīt 4.4. apakšpunktu). Lai kontrolētu toksicitāti, var būt nepieciešama otras dalītās devas aizkavēšana.

Premedikācija

Lai samazinātu infūzijas reakcijas risku, pacientiem ieteicama premedikācija ar paracetamolu (1000 mg iekšķīgi) un difenhidramīnu 12,5 – 25 mg intravenozi vai iekšķīgi (vai līdzīgas zāles) aptuveni 30 minūtes pirms Aucatzyl infūzijas.

Sistēmisko kortikosteroīdu profilaktiska lietošana nav ieteicama.

Iemesli ārstēšanas atlikšanai

Ārstēšana ar Aucatzyl jāatliek, ja nav izzudušas nopietnas nevēlamas blakusparādības no iepriekšējām ķīmijterapijas reizēm, ja pacientam ir smaga vienlaicīga infekcija vai ir aktīva transplantāta atgrūšanas slimība. Ja pacientam nepieciešams papildu skābeklis, Aucatzyl jāievada tikai tad, ja tas tiek uzskatīts par vajadzīgu, pamatojoties uz ārstējošā ārsta ieguvuma/riska novērtējumu.

Iemesli otrās dalītās devas atlikšanai

Lai novērstu nevēlamās blakusparādības, kā aprakstīts 1. tabulā, pēc pirmās dalītās devas var būt nepieciešama devas atlikšana vai ārstēšanas pārtraukšana.

1. tabula. Devas atlikšana vai ārstēšanas pārtraukšana — norādījumi, kas paredzēti nevēlamo blakusparādību riska samazināšanai

Nevēlamā blakusparādība	Pakāpe ^a	Rīcība
		Otrā dalītā deva 10. diena (± 2 dienas)
Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS) pēc pirmās dalītās devas	2. pakāpe	Apsvērt Aucatzyl infūzijas atlikšanu līdz 21. dienai, lai ļautu CRS samazināties līdz 1. vai mazākai pakāpei. Ja CRS saglabājas pēc 21. dienas, neievadīt otro devu.
	≥ 3. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu.
Ar imūnās sistēmas efektoršūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms (<i>immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome</i> , ICANS) pēc pirmās dalītās devas (skatīt 4.4. apakšpunktu)	1. pakāpe	Apsvērt Aucatzyl infūzijas atlikšanu līdz 21. dienai, lai ļautu ICANS pilnībā izzust. Ja ICANS saglabājas pēc 21. dienas, neievadīt otro devu.
	≥ 2. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu.
Plaušu vai sirds toksicitāte pēc pirmās dalītās devas ^{b, c}	≥ 3. pakāpe	Pārtraukt ārstēšanu.
Smaga vienlaicīga infekcija Aucatzyl infūzijas laikā (var ietekmēt pirmo un otro devu) (skatīt 4.4. apakšpunktu) ^b	≥ 3. pakāpe	Apsvērt Aucatzyl infūzijas atlikšanu līdz 21. dienai, līdz tiek uzskatīts, ka smaga vienlaicīga infekcija tiek kontrolēta. Ja smaga vienlaicīga infekcija turpinās pēc 21. dienas, neievadīt otro devu.
Nepieciešamība pēc papildu skābekļa (var ietekmēt pirmo un otro devu) ^{b, c}	≥ 3. pakāpe	Apsvērt ārstēšanas ar Aucatzyl atlikšanu līdz 21. dienai tikai tad, ja CRS ir samazinājies līdz 1. vai mazākai pakāpei un ICANS ir pilnībā izzudis. Ja nevēlamā blakusparādība turpinās pēc 21. dienas, neievadīt otro devu.
Citas klīniski nozīmīgas nevēlamās blakusparādības pēc pirmās dalītās devas ^b	≥ 3. pakāpe	Apsvērt Aucatzyl infūzijas atlikšanu līdz 21. dienai tikai tad, ja CRS ir samazinājies līdz 1. vai mazākai pakāpei un ICANS ir pilnībā izzudis. Ja nevēlamā blakusparādība turpinās pēc 21. dienas, neievadīt otro devu.

^a Pamatojoties uz Vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (CTCAE) v5.0. 1. pakāpe ir viegla, 2. pakāpe ir vidēji smaga, 3. pakāpe ir smaga un 4. pakāpe ir dzīvībai bīstama. Pielāgots no Nacionālā visaptverošā vēža tīkla v2.2024 ārstēšanas vadlīnijām “Ar CAR T šūnām saistītās toksicitātes ārstēšana” un ASTCT/ASBMT vienošanās.

^b Otrā deva nav jāatliek 1. vai 2. pakāpes notikumu gadījumā.

^c Ja O₂ piesātinājums ir mazāks par 92 % medicīnisku stāvokļu dēļ.

Kontrole

Pacienti ir jākontrolē katru dienu 14 dienas pēc pirmās infūzijas, vai nerodas iespējamās CRS pazīmes un simptomi, ar imūnās sistēmas efektoršūnām saistīts neirotoksicitātes sindroms (ICANS) un citas toksicitātes (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kontroles biežums pēc pirmajām 14 dienām ir pēc ārsta ieskatiem, un tā jāturpina vismaz 4 nedēļas pēc tam.

Pacientiem ir jādod norādījumi vismaz 4 nedēļas pēc pirmās infūzijas atrasties kvalificēta ārstēšanas centra tuvumā (2 stundu nokļūšanas attālumā).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem, kuri vecāki par 65 gadiem, dev nav jāpielāgo.

Pediatriskā populācija

Aucatzyl drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Ievadīšanas veids

Aucatzyl ir paredzēts tikai autologai un intravenozai lietošanai.

Stingri jāievēro lietošanas norādījumi, lai samazinātu dozēšanas kļūdas.

- Nedrīkst izmantot leikocītus aizturošu filtru. Zāles nedrīkst apstarot.
- Kopā ar RfIC tiek nodrošināts Aucatzyl Devu grafika plānotājs (ar aizpildītiem blastu īpatsvara pacienta kaulu smadzenēs un RfIC datiem), un tas palīdz noteikt atbilstošu devu shēmu, kas jāievada 1. un 10. dienā (± 2 dienas). RfIC un Devu grafika plānotājs atrodas kriokonteinera vāka iekšpusē.
- Aucatzyl atkausēšanas, pārvešanas un infūzijas laiks ir jāsaprot.
- Jāpārlicinās, ka pacienta identitāte atbilst pacienta identifikatoriem uz infūzijas maisa un RfIC. Infūziju nedrīkst ievadīt, ja informācija uz pacientam specifiskā marķējuma nesakrīt.
- Jāpārlicinās par kopējo ievadāmo infūzijas maisu skaita atbilstību pacientam specifiskai informācijai uz RfIC, skatīt 6.6. apakšpunktu.
- Ievadāmais tilpums 10×10^6 devai ir norādīts RfIC. Atkarībā no devas tilpuma, kas norādīts RfIC, ir jāizmanto mazākā šļirce ar *Luer-lock* uzgali.
- Ja ir nepieciešams vairāk nekā viens maiss, turpmākie maiši ir jāatkausē tikai pēc tam, kad iepriekšējais maiss ir pilnībā ievadīts.
- Viss Aucatzyl infūzijas maisa saturs (100×10^6 un 300×10^6) jāievada istabas temperatūrā 60 minūšu laikā pēc atkausēšanas (infūzijas ātrums no 0,1 līdz 27 ml/minūtē), izmantojot gravitācijas vai peristaltisko sūkni.

Devas ievadīšana 10×10^6 CD19 CAR pozitīvām dzīvotspējīgām T šūnām (infūzija, pamatojoties uz šļirci)

10×10^6 šūnu deva jāievada ar šļirci, jo tas ir vienīgais veids, kā ievadīt RfIC norādīto tilpumu.

10×10^6 šūnu deva šļircē ir jāievelk šādi.

- Aucatzyl jāsaņem un jāievada, izmantojot aseptisku tehniku, uzvelkot cimds, aizsargapģērbus un acu aizsargus, lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārvešanas.
- Viegli jāsaņem maisa saturs, lai izkļiedētu šūnu materiāla sabiezējumus.
- **Ievadāmais tilpums 10×10^6 devai ir norādīts RfIC.**
- Jāizmanto mazākā nepieciešamā šļirce ar *Luer-lock* uzgali (1, 3, 5 vai 10 ml) ar *Luer-lock* maisa savienotājuzgali (vai līdzvērtīgu), lai izvilkto RfIC norādīto tilpumu.
 - o **NEDRĪKST LIETOT** leikocītus aizturošu filtru.
 - o **NEDRĪKST LIETOT** šļirci, lai sajauktu šūnas.
- Pirms infūzijas jāuzpilda sistēma ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
- Kad Aucatzyl ir ievilkts šļircē, jāpārbauda tilpums un jāievada intravenozas infūzijas veidā (lēna ievadīšana aptuveni 0,5 ml/minūtē) caur centrālo venozo sistēmu (vai lielu perifēro venozo piekļuves sistēmu, kas piemērota asins produktiem).

- Jāpabeidz infūzija istabas temperatūrā 60 minūšu laikā pēc atkausēšanas un jāizskalo sistēma ar 60 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
- Neizmantotā Aucatzyl daļa jāizmet saskaņā ar vietējām vadlīnijām.

Devas ievadīšana 100×10^6 un/vai 300×10^6 CD19 CAR pozitīvām dzīvotspējīgām T šūnām

- Skatīt RfIC šādu informāciju:
 - o katrā infūzijas maisā esošais tilpums un kopējais CD19 CAR pozitīvo dzīvotspējīgo T šūnu skaits;
 - o atkarībā no infūzijas maisa konfigurācijas un pacienta slimības sloga devu var suspendēt vienā vai vairākos infūzijas maisos, kas jāievada 1. vai 10. dienā. Informāciju par devu, kas jāievada dotajā devas lietošanas dienā, un maisu skaitu, kas nepieciešams, lai ievadītu norādīto CD19 CAR pozitīvo dzīvotspējīgo T šūnu devu, skatīt RfIC un Devu grafika plānotajā. Ja nepieciešams vairāk nekā viens maiss, nākamais maiss jāatkausē tikai pēc tam, kad iepriekšējais maiss ir pilnībā ievadīts.
- Pirms infūzijas jāuzpilda sistēma ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
- Aucatzyl jāievada ar gravitācijas vai peristaltiskas sūkņa intravenozas infūzijas palīdzību caur centrālo venozo sistēmu (vai lielu perifēro venozo piekļuves sistēmu, kas piemērota asins produktiem).
 - o **NEDRĪKST LIETOT** leukocītus aizturošu filtru.
 - o Vēnas punkcijai (ja piemērojams), pieslēgvietas caurduršanai un šūnu ievadīšanai ir jāizmanto aseptiskas tehnikas.
- Aucatzyl infūzijas laikā maisa saturs uzmanīgi jāsamaisa, lai izkļiedētu šūnu sabiezējumus.
- Viss Aucatzyl infūzijas maisa saturs jāievada istabas temperatūrā 60 minūšu laikā pēc atkausēšanas, izmantojot gravitācijas vai peristaltisko sūkni.
 - o Pēc visa infūzijas maisa satura infūzijas jāizskalo maiss ar 30 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām, pēc tam jāizskalo sistēma ar 60 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām.
 - o Jāatkārto 1.–3. darbība visiem papildu infūzijas maisiem, kas nepieciešami dotajā devas ievadīšanas dienā. **NEDRĪKST UZSĀKT** nākamā maisa atkausēšanu, kamēr nav pabeigta iepriekšējā maisa infūzija.

Norādījumus par plānošanu, sagatavošanu, ievadīšanu, pasākumiem nejaušas iedarbības gadījumā un Aucatzyl likvidēšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām. Jāņem vērā limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas kontrindikācijas.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Jāpiemēro šūnas saturošām uzlabotās terapijas zālēm noteiktās izsekojamības prasības. Lai nodrošinātu izsekojamību, zāļu nosaukums, sērijas numurs un ārstētā pacienta vārds un uzvārds jāuzglabā 30 gadus pēc zāļu derīguma termiņa beigām.

Autologa lietošana

Aucatzyl ir paredzēts tikai autologai lietošanai, un to nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt citiem pacientiem. Aucatzyl nedrīkst ievadīt, ja informācija zāļu marķējumā un izlaides sertifikātā (*RfIC*) neatbilst pacienta identitātei.

Vispārīgi

Pirms limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas shēmas uzsākšanas ir jāapstiprina Aucatzyl pieejamība.

Pirms limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas un Aucatzyl ievadīšanas pacienti ir atkārtoti klīniski jānovērtē, lai pārliecinātos, ka nav iemeslu terapijas atlikšanai.

Jāņem vērā limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas brīdinājumi un piesardzības pasākumi.

Ārstēšanas atlikšanas vai pārtraukšanas iemesli

Aucatzyl nedrīkst ievadīt pacientiem ar klīniski nozīmīgām aktīvām sistēmiskām infekcijām, ja pēc limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas pastāv būtiskas drošuma raizes, vai pacientiem, kuriem nepieciešams papildu skābeklis medicīniska stāvokļa ārstēšanai (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

Pēc ārstēšanas ar Aucatzyl ir ziņots par CRS (skatīt 4.8. apakšpunktu). CRS ir vairāk iespējams pacientiem ar augstu audzēja slogu. CRS var parādīties līdz 23 dienām pēc infūzijas. Pēc Aucatzyl infūzijas ir ziņots par smagām nevēlamām blakusparādībām. Kopumā CRS pēc ārstēšanas ar CAR T var būt dzīvībai bīstams.

Pacienti ir jāinformē, ka nekavējoties jāvēršas pēc medicīniskās palīdzības, ja jebkurā laikā rodas CRS pazīmes vai simptomi.

Pēc pirmās CRS pazīmes pacients ir savlaicīgi jānovērtē, vai nav nepieciešama hospitalizācija un ārstēšana saskaņā ar 2. tabula sniegtajiem norādījumiem un atbalsta aprūpi. CRS laikā jāizvairās no mieloīdo augšanas faktoru, piemēram, granulocītu koloniju stimulējošā faktora (G-CSF) vai granulocītu makrofāgu koloniju stimulējošā faktora (GM-CSF) lietošanas, ņemot vērā iespējamo CRS simptomu pastiprināšanos.

Pacienti ir jākontrolē katru dienu 14 dienas pēc pirmās infūzijas, vai nerodas iespējamās CRS pazīmes un simptomus. Visbiežākās CRS izpausmes bija drudzis, hipotensija un hipoksija. Kontroles biežums pēc pirmajām 14 dienām ir pēc ārsta ieskatiem, un tā jāturpina vismaz 4 nedēļas pēc infūzijas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

CRS ir jāārstē, pamatojoties uz pacienta klīniskajām izpausmēm un saskaņā ar CRS klasifikācijas un ārstēšanas vadlīnijām, kas sniegtas 2. tabula. Parādoties pirmajām CRS pazīmēm, jāuzsāk ārstēšana ar tocilizumabu vai tocilizumabu un kortikosteroīdiem.

Pirms Aucatzyl infūzijas jāpārlicinās, ka katram pacientam 24 stundas ir pieejama tūlītēja piekļuve tocilizumabam. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams, pirms infūzijas jābūt pieejamai piemērotai alternatīvai anti-IL-6 terapijai (piemēram, siltuksimabam), lai ārstētu CRS.

Pacientiem ar smagu vai nereaģējošu CRS jāapsver hemofagocitātiskās limfohistiocitozes (HLH)/makrofāgu aktivācijas sindroma (MAS) novērtēšana.

Pirms otrās dalītās infūzijas/devas lietošanas uzsākšanas jāpārlicinās, ka jebkurš > 2. pakāpes CRS ir samazinājies līdz 1. vai mazākai pakāpei.

2. tabula. CRS klasifikācijas un ārstēšanas vadlīnijas

CRS pakāpe^a	Anti-IL-6 terapija^b	Kortikosteroīdi^c
1. pakāpe Drudzis ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	Ilgstoša CRS gadījumā (> 3 dienas) pacientiem vai pacientiem ar nozīmīgiem simptomiem, blakusslimībām un/vai gados vecākiem cilvēkiem jāievada 1 deva tocilizumaba 8 mg/kg intravenozi 1 stundas laikā (nepārsniedzot 800 mg)	NP
2. pakāpe Drudzis ar hipotensiju, kura dēļ nav nepieciešama vazopresoru lietošana, un/vai hipoksija, kuras dēļ nepieciešama skābekļa nodrošināšana ar zemas plūsmas deguna kanulu vai bezkontakta (<i>blow-by</i>) metodi	Tocilizumabs 8 mg/kg intravenozi 1 stundas laikā (nepārsniedzot 800 mg/devu). Jāatkārto tocilizumaba ievadīšanu, ja nav uzlabošanās; ne vairāk kā 3 devas 24 stundu laikā ar maksimālo kopējo devu 4 devas. Ja nav atbildes reakcijas uz ārstēšanu ar tocilizumabu $\pm$ kortikosteroīdiem, var pievienot siltuksimabu	Pastāvīgas refraktāras hipotensijas gadījumā pēc 1–2 anti-IL-6 terapijas devām: apsvērt deksametazona 10 mg lietošanu intravenozi ik pēc 12–24 stundām
3. pakāpe Drudzis ar hipotensiju, kura gadījumā nepieciešama vazopresoru lietošana ar vazopresīnu vai bez tā, un/vai hipoksija, kuras gadījumā nepieciešama skābekļa nodrošināšana, izmantojot augstas plūsmas deguna kanulu, sejas masku, masku ar vienvirziena vārstu vai Venturi masku	Tocilizumabs kā 2. pakāpes gadījumā ^c , ja maksimālā deva nav sasniegta 24 stundu laikā	Deksametazons 10 mg intravenozi ik pēc 6–12 stundām. Ja refraktāra - ārstē kā 4. pakāpi
4. pakāpe Drudzis ar hipotensiju, kura gadījumā nepieciešama vairāku vazopresoru lietošana (izņemot vazopresīnu), un/vai hipoksija, kuras gadījumā nepieciešama skābekļa nodrošināšana ar pozitīvu spiedienu (piemēram, CPAP, BiPAP, intubācija un mehāniska ventilācija)	Tocilizumabs kā 2. pakāpes gadījumā ^c , ja maksimālā deva nav sasniegta 24 stundu laikā.	Deksametazons 10 mg intravenozi ik pēc 6 stundām. Ja refraktāra, jāapsver 3 metilprednizolona 1000 mg devas intravenozi. Ja refraktāra, jāapsver deva ik pēc 12 stundām.

BiPAP = bifāzisks pozitīvs elpceļu spiediens (*bilevel positive airway pressure*); CPAP = nepārtraukts pozitīvs elpceļu spiediens (*continuous positive airway pressure*); CRS = citokīnu atbrīvošanas sindroms (*cytokine release syndrome*); CTCAE = Vispārējie nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*); IL = interleikīns; NP = nav piemērojams; NCI = Nacionālais vēža institūts (*National Cancer Institute*).

^a Pamatojoties uz ASTCT/ASBMT = Amerikas Transplantācijas un šūnu terapijas biedrības/Amerikas Asins un kaulu smadzeņu transplantācijas biedrības vienošanos par klasifikāciju un NCI CTCAE versiju 5.0.

^b Skatīt katru zāļu parakstīšanas informāciju.

° Pēc katras devas jānovērtē nepieciešamību pēc nākamās devas.

Ar imūnās sistēmas efektoršūnām saistītas neirotoksicitātes sindroms (ICANS)

Pacientiem, kuri ārstēti ar Aucatzyļ, novērotas smagas, dzīvībai bīstamas vai letālas neiroloģiskas nevēlamās blakusparādības, ko sauc arī par ICANS (*Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jākontrolē, vai nav ICANS pazīmju un simptomu, un viņiem jānorāda nekavējoties vērsties pēc medicīniskās palīdzības, ja jebkurā laikā rodas neirotoksicitātes pazīmes vai simptomi. Pārejoši neiroloģiski simptomi var būt neviendabīgi un ietver encefalopātiju, afāziju, letargiju, galvassāpes, trīci, ataksiju, miega traucējumus, trauksmi, uzbudinājumu un psihozes pazīmes. Nopietnas reakcijas ir krampji un nomākts apziņas līmenis.

Jāizslēdz citus neiroloģisko pazīmju vai simptomu cēloņi. Jāievēro piesardzība, parakstot zāles, izņemot pretkrampju terapiju, kas var izraisīt centrālās nervu sistēmas (CNS) nomākumu, kas jāārstē atbilstoši ICANS, kā norādīts 3. tabulā. Jāreģistrē elektroencefalogramma (EEG), lai noteiktu lēkmju aktivitāti ≥ 2 . pakāpes neirotoksicitātes gadījumā.

Ja pastāv aizdomas par vienlaicīgu CRS ICANS notikuma laikā, jānozīmē šādas ārstēšana:

- kortikosteroīdi saskaņā ar agresīvāku iejaukšanos, pamatojoties uz CRS un ICANS pakāpēm 2. tabulā un 3. tabulā;
- tocilizumabs saskaņā ar CRS pakāpi 2. tabulā;
- pretkrampju terapija saskaņā ar ICANS 3. tabulā.

Ja ir aizdomas par ICANS, vismaz divas reizes dienā jāveic neiroloģiska novērtēšana un klasificēšana, iekļaujot kognitīvo novērtējumu un motorisko vājumu. Parādoties pirmajām neirotoksicitātes pazīmēm, jānodrošina neirologa konsultācija, kā arī MRI attēldiagnostika ar kontrastvielu un bez tās (vai galvas smadzeņu DT, ja MRI nav iespējama) ≥ 2 . pakāpes neirotoksicitātes gadījumā.

Ja ir aizdomas par ICANS, jārikojas saskaņā ar ieteikumiem 3. tabulā.

Pacientiem kā aspirācijas piesardzības pasākums ir ieteicama intravenoza hidratācija. Smagas vai dzīvībai bīstamas neiroloģiskas toksicitātes gadījumā ir jānodrošina intensīva atbalstoša terapija.

Jānodrošina atbilstoša terapeitiskā ārstēšana, un pirms otrās dalītās infūzijas/devas lietošanas jānodrošina jebkuras esošās pakāpes > 1 ICANS izzušana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

3. tabula. ICANS nevēlamo blakusparādību klasifikācija un ārstēšanas vadlīnijas (visas pakāpes)

ICANS pakāpe ^a	Vienlaicīgs CRS	Nav vienlaicīga CRS
1. pakāpe ICE novērtējuma punktu skaits ^b : 7–9 bez nomākta apziņas līmeņa.	Tocilizumabs 8 mg/kg intravenozi 1 stundas laikā (nepārsniedzot 800 mg) ^c	• Atbalstoša aprūpe.
2. pakāpe ICE novērtējuma punktu skaits ^b : 3–6 un/vai viegla miegainība, reaģēšana uz balsi.	Tocilizumabs atbilstoši 1. pakāpei ^c . Papildu ārstēšanu, lūdzu, skatīt kolonnā “Nav vienlaicīga CRS”. Apsvērt pacienta pārvietošanu uz	• Atbalstoša aprūpe. • 1 deva deksametazona 10 mg intravenozi un atkārtota novērtēšana. Var atkārtot ik pēc 6–12 stundām, ja nav uzlabošanās. • Krampju lēkmju profilaksei apsvērt pretkrampju terapiju (piemēram, levetiracetāmu).

	ITN, ja neirotoksicitāte saistīta ar ≥ 2. pakāpes CRS	
3. pakāpe ICE novērtējuma punktu skaits ^b : 0–2 un/vai nomākts apziņas līmenis, apziņas atjaunošanās, tikai pēc taktilas stimulācijas un/vai jebkādi klīniski nozīmīgi fokāli vai ģeneralizēti krampji, kas ātri izzūd, vai tikai EEG redzami krampjiem raksturīgi signāli, kas izzūd pēc iejaukšanās, un/vai fokāla vai lokāla tūska neiroloģiskā attēldiagnostikā	Tocilizumabs atbilstoši 1. pakāpei ^c . Papildu ārstēšanu, lūdzu, skatīt kolonnā “Nav vienlaicīga CRS”.	- Ieteicama aprūpe ITN. - Deksametazons 10 mg intravenozi ik pēc 6 stundām vai metilprednizolons 1 mg/kg intravenozi ik pēc 12 stundām. - Apsvērt atkārtotu neiroloģisko attēldiagnostiku (DT vai MRI) ik pēc 2–3 dienām, ja pacientam ir pastāvīga ≥ 3. pakāpes neirotoksicitāte. - Krampju lēkmju profilaksei apsvērt pretkrampju terapiju (piemēram, levetiracetāmu).
4. pakāpe ICE novērtējuma punktu skaits ^b : 0 (pacients nereaģē un nespēj veikt ICE novērtējumu) un/vai stupors vai koma, un/vai dzīvībai bīstama ilgstoša krampju lēkme (≥ 5 minūtes) vai atkārtotas klīniskas vai pēc elektroizlādes redzamas krampju lēkmes bez sākotnējā stāvokļa atjaunošanās starp lēkmēm, un/vai difūza smadzeņu tūska neiroloģiskās attēldiagnostikā, decerebrācijai vai dekortikācijai raksturīga ķermeņa poza, VI kraniālā nerva paralīze vai Kušinga triāde	Tocilizumabs atbilstoši 1. pakāpei ^c . Papildu ārstēšanu, lūdzu, skatīt kolonnā “Nav vienlaicīga CRS”	- ITN aprūpe, apsvērt mehānisko ventilāciju elpceļu aizsardzībai. - Augstas devas steroīdi. - Apsvērt atkārtotu neiroloģisko attēldiagnostiku (DT vai MRI) ik pēc 2–3 dienām, ja pacientam ir pastāvīga ≥ 3. pakāpes neirotoksicitāte. - Ārstēt krampju <i>status epilepticus</i> saskaņā ar iestādes vadlīnijām

ASTCT = Amerikas Transplantācijas un šūnu terapijas biedrība (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*); ASBMT = Amerikas Asins un kaulu smadzeņu transplantācijas biedrība (*American Society for Blood and Marrow Transplantation*); CAT = himēriska antigēna receptors (*chimeric antigen receptor*); CRS = citokīnu atbrīvošanās sindroms (*cytokine release syndrome*); DT = datortomogrāfija; ICE = ar imūnās sistēmas efektoršūnām saistīta encefalopātija (*immune effector cell-associated encephalopathy*); EEG = elektroencefalogramma; ICANS = ar imūnās sistēmas efektoršūnām saistītas neirotoksicitātes sindroms; ICP = intrakraniālais spiediens (*intracranial pressure*); ITN = intensīvās terapijas nodaļa; IL = interleikīns; i.v. = intravenozi; MRI = magnētiskās rezonanses izmeklējums; NCCN = Nacionālais visaptverošais vēža tīkls (*National Comprehensive Cancer Network*).

- ^a Pielāgots no ASTCT/ASBMT ICANS vienošanās un NCCN vadlīnijām v1.2025 par ar CAR T šūnām saistītas toksicitātes ārstēšanu. ICANS pakāpi nosaka vissmagākais notikums (ICE novērtējuma punktu skaits, apziņas līmenis, krampji, motorikas atrade, paaugstināts ICP/cerebrālā tūska), kas nav saistīts ar citiem cēloņiem.
- ^b Nomāktu apziņas līmeni nedrīkst attiecināt uz citiem iemesliem (piemēram, nelietot sedatīvas zāles).
- ^c Atkārtot tocilizumaba lietošanu ik pēc 8 stundām pēc nepieciešamības, ja nav atbildes reakcijas uz intravenoziem šķidrumiem vai papildu skābekļa devas palielināšanu. Ierobežojums līdz maksimāli 3 devām 24 stundu periodā; maksimālais kopējais devu skaits ir 4. Tocilizumaba nepieejamības gadījumā jālieto piemērota alternatīva anti-IL-6 terapija (piemēram, siltuksimabs).

Ilgstoša citopēnija

FELIX pētījumā 3. vai augstākas pakāpes ilgstoša citopēnija pēc Aucatzyl infūzijas radās ļoti bieži un ietvēra trombocitopēniju un neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti var būt citopēnija vairākas nedēļas pēc limfocītu skaitu samazināšanās ķīmijterapijas un Aucatzyl infūzijas. Lielākā daļa pacientu, kuriem 1. mēnesī pēc ārstēšanas ar Aucatzyl bija 3. pakāpes citopēnija, 3. mēnesī tā samazinājās līdz 2. pakāpei vai zemākai.

Pēc Aucatzyl infūzijas jākontrolē pacienta asins aina. Ilgstoša citopēnija jāārstē saskaņā ar iestādes vadlīnijām.

Smagas infekcijas

Aucatzyl nedrīkst nozīmēt pacientiem ar klīniski nozīmīgām aktīvām sistēmiskām infekcijām. Pirms Aucatzyl infūzijas, tās laikā un pēc tās pacienti jākontrolē, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi. Jānodrošina atbilstoša profilaktiska un terapeitiska infekciju ārstēšana (skatīt 4.2. apakšpunktu), un pirms otrās devas lietošanas jānodrošina pilnīga smagas vienlaicīgas infekcijas izārstēšana.

Pacienti pēc Aucatzyl lietošanas radās smagas infekcijas, tai skaitā dzīvībai bīstamas vai letālas infekcijas. Pacienti pēc Aucatzyl infūzijas novēroja 3. vai augstākas pakāpes febrilu neitropēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu), un tā var būt vienlaikus ar CRS. Febrilas neitropēnijas gadījumā infekcija jānovērtē un jāārstē ar plaša spektra antibiotikām, šķidrumiem un citu atbalstošu aprūpi atbilstoši medicīniskām indikācijām.

Pacienti ar nomāktu imunitāti ir ziņots par dzīvībai bīstamām un letālām oportūnistiskām infekcijām, tai skaitā disimīnētām sēnīšu infekcijām un vīrusu reaktivāciju (piemēram, HHV-6). Pacienti ar neiroloģiskiem notikumiem jāapsver šo infekciju iespējamība un jāveic atbilstoši diagnostiski novērtējumi.

Vīrusu reaktivācija

Vīrusu reaktivācija, piemēram, HBV reaktivācija, var rasties pacientiem, kuri tiek ārstēti ar zālēm, kas vērstas pret B šūnām, un var izraisīt fulminantu hepatītu, aknu mazspēju un nāvi.

Hipogammaglobulinēmija

Hipogammaglobulinēmiju izraisa B šūnu aplāzija, un tā ir novērota kā normālu B šūnu skaita samazināšanās sekas CD19 CAR T terapijas rezultātā. Par hipogammaglobulinēmiju ziņots pacientiem, kuri tika ārstēti ar Aucatzyl (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hipogammaglobulinēmija pastiprina pacientu uzņēmību pret infekcijām. Imūnglobulīna līmenis pēc ārstēšanas ar Aucatzyl jākontrolē un jākorrigē saskaņā ar iestādes vadlīnijām, tai skaitā infekciju piesardzības pasākumiem, antibiotikām vai pretvīrusu profilaksi un imūnglobulīna aizstājterapiju.

Hemofagocītiska limfohistiocitoze un makrofāgu aktivācijas sindroms

Pēc ārstēšanas ar Aucatzyl ir ziņots par HLH/MAS sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšana jānozīmē saskaņā ar iestādes standartiem.

Iepriekšēja cilmes šūnu transplantācija (GvHD)

Aucatzyl nav ieteicams pacientiem 3 mēnešu laikā pēc alogēnas asinsrades cilmes šūnu transplantācijas (HSCT - *haematopoietic stem cell transplantation*), jo pastāv risks, ka Aucatzyl pasliktinās GvHD.

Leikoferēze Aucatzyl ražošanai jāveic vismaz 3 mēnešus pēc alogēnas HSCT.

Sekundāri ļaundabīgi audzēji, tai skaitā T šūnu izcelsmes

Ar Aucatzyl ārstētiem pacientiem var attīstīties sekundāri ļaundabīgi audzēji. Pēc hematoloģisku ļaundabīgu audzēju ārstēšanas ar BCMA vai pret CD19 mērķētas CAR T šūnu terapijas ir ziņots par T šūnu ļaundabīgiem audzējiem. Par T šūnu ļaundabīgiem audzējiem, tai skaitā CAR pozitīviem ļaundabīgiem audzējiem, ir ziņots dažu nedēļu laikā un līdz pat vairākiem gadiem pēc pret CD19 vai BCMA mērķētas CAR T šūnu terapijas ievadīšanas. Ir bijuši letāli iznākumi.

Pacienti jākontrolē visu mūžu, vai nerodas sekundāro ļaundabīgo audzēju pazīmes. Gadījumā, ja rodas sekundārs ļaundabīgs audzējs, ir jāsazinās ar uzņēmumu, lai saņemtu norādījumus par pacientu paraugu paņemšanu testēšanai.

Audzēja līzes sindroms (ALS)

FELIX pētījumā tika novērots ALS, kas var būt smags. Lai samazinātu ALS risku, pacientiem ar lielu audzēja slogu pirms Aucatzyl infūzijas jāsaņem ALS profilakse saskaņā ar standarta vadlīnijām. Pēc Aucatzyl infūzijām ir jākontrolē ALS pazīmes un simptomi, un notikumi ir jāārstē saskaņā ar standarta vadlīnijām.

Paaugstinātas jutības reakcijas

DMSO Aucatzyl sastāvā var izraisīt nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaksi.

Infekcijas ierosinātāju pārvešana

Lai gan Aucatzyl tiek pārbaudīta sterilitāte un mikoplazmu klātbūtne, pastāv infekcijas ierosinātāju pārvešanas risks. Tāpēc veselības aprūpes speciālistiem, kuri ievada Aucatzyl, ir jākontrolē pacienti, vai pēc ārstēšanas nerodas infekciju pazīmes un simptomi, un, ja nepieciešams, jānodrošina attiecīga ārstēšana.

Ietekme uz virusoloģisko testēšanu

Tā kā starp lentivīrusa vektoru, ko lieto Aucatzyl izveidei, un HIV pastāv ierobežots un īslaicīga identiska ģenētiskā informācija, daži HIV nukleīnskābju testi var dot kļūdaini pozitīvu rezultātu.

Seroloģiskā testēšana

HBV, HCV, HIV un citu infekcijas izraisītāju skrīnings jāveic saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām pirms šūnu savākšanas ražošanai (skatīt 4.2. apakšpunktu). Leikoferēzes materiāls no pacientiem ar aktīvu HIV, aktīvu HBV vai aktīvu HCV infekciju netiks pieņemts ražošanai.

Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana

Ar Aucatzyl ārstētie pacienti nedrīkst kļūt par asins, orgānu, audu un šūnu transplantātu donoriem. Šī informācija ir norādīta Pacienta kartītē, ko pacientam jāizsniedz pēc ārstēšanas.

Aktīva CNS limfoma

Pieredze par šo zāļu lietošanu pacientiem ar aktīvu CNS limfomu, kas definēta kā metastāzes smadzenēs, kas apstiprinātas ar attēldiagnostiku, ir ierobežota. Asimptomātiski pacienti ar maksimāli CNS-2 slimību (definēta kā leukocīti $< 5/\mu\text{l}$ cerebrospinalajā šķidrumā ar limfoblastu klātbūtni) bez klīniski acīmredzamām neiroloģiskām izmaiņām tika ārstēti ar Aucatzyl, tomēr dati šajā populācijā ir ierobežoti. Tāpēc Aucatzyl ieguvuma/riska attiecība šajās populācijās nav pierādīta.

Vienlaicīga slimība

Pacienti, kuriem anamnēzē ir CNS traucējumi vai kuriem ir nepietiekama nieru, aknu, plaušu vai sirds funkcija, tika izslēgti no pētījumiem. Šie pacienti, visticamāk, būs neaizsargātāki pret tālāk aprakstīto nevēlamo blakusparādību sekām, un viņiem ir jāpievērš īpaša uzmanība.

Iepriekšēja ārstēšana ar anti-CD19 terapiju

Aucatzyl nav ieteicams, ja pacientam ir CD19 negatīva slimība vai neapstiprināts CD19 statuss.

Ilgtermiņa novērošana

Pacientus paredzēts iekļaut ilgtermiņa novērošanas pētījumā vai reģistrā, lai labāk izprastu Aucatzyl ilgtermiņa drošumu un efektivitāti.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur 1131 mg nātrija katrā mērķa devā, kas ir līdzvērtīgi 57 % no Pasaules Veselības organizācijas (PVO) ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajiem.

Kālija saturs

Šīs zāles satur 39 mg kālija katrā mērķa devā, kas ir līdzvērtīgi 1 % no PVO ieteiktās minimālās 3,51 g kālija devas pieaugušajiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Sistēmisko kortikosteroīdu profilaktiska lietošana var traucēt Aucatzyl aktivitāti. Tādēļ pirms infūzijas nav ieteicams profilaktiski lietot sistēmiskus kortikosteroīdus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Tocilizumaba vai kortikosteroīdu lietošana CRS un ICANS ārstēšanai neietekmēja izplešanās ātrumu un noturību vai apjomu.

Dzīvās vakcīnas

Imunizācijas ar dzīvām vīrusu vakcīnām drošums Aucatzyl terapijas laikā vai pēc tās nav pētīts. Piesardzības nolūkos vakcinācija ar dzīvām vakcīnām nav ieteicama vismaz 6 nedēļas pirms limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas, Aucatzyl terapijas laikā un līdz atjaunojas imūnās sistēmas darbība pēc ārstēšanas.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pirms ārstēšanas ar Aucatzyl uzsākšanas sievietēm reproduktīvā vecumā jāpārbauda, vai nav grūtniecības. Aucatzyl nav ieteicams sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepciju.

Informāciju par efektīvas kontracepcijas nepieciešamību pacientiem, kuri saņem limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju, skatīt limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas parakstīšanas aprakstā.

Dati par iedarbību nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par kontracepcijas ilgumu pēc ārstēšanas ar Aucatzyl.

Grūtniecība

Dati par obekabtagēna autoleicela lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Reproductīvās un attīstības toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem, lai novērtētu, vai Aucatzyl var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniecības laikā, nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nav zināms, vai obekabtagēna autoleicels var tikt pārnest uz augli. Pamatojoties uz darbības mehānismu, ja transducētās šūnas šķērso placentu, tās var izraisīt augļa toksicitāti, tai skaitā B šūnu limfocitopēniju. Tāpēc Aucatzyl nav ieteicams grūtniecēm. Grūtnieces ir jāinformē par iespējamo risku auglim.

Grūtniecība pēc Aucatzyl terapijas jāapspriež ar ārstējošo ārstu.

Jaundzimušajiem, kuru mātes ārstētas ar Aucatzyl, ir jāapsver imūnglobulīna līmeņa un B šūnu līmeņa novērtēšana.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai obekabtagēna autoleicela šūnas izdalās cilvēka pienā vai tiek pārnestas uz bērnu, kas tiek barots ar krūti. Nevar izslēgt risku zīdāinim, kas barots ar krūti. Ārstējošajam ārstam ir jāinformē sievietes, kuras baro bērnu ar krūti, par iespējamo risku.

Fertilitāte

Klīnisko datu par Aucatzyl ietekmi uz fertilitāti nav. Ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav novērtēta pētījumos ar dzīvniekiem.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Aucatzyl būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Tā kā pastāv neiroloģisku traucējumu iespējamība, tai skaitā izmainīts garīgais stāvoklis vai krampji, pacientiem jāatturas no transportlīdzekļu vadīšanas vai smagu vai potenciāli bīstamu mehānismu apkalpošanas vismaz 8 nedēļas pēc infūzijas vai līdz ārstējošais ārsts būs izārstējis neiroloģiskos traucējumus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās jebkuras pakāpes nelaboratoriskās nevēlamās blakusparādības bija CRS (68,5 %), neprecizētu patogēnu infekcijas (44,9 %), muskuļu un skeleta sāpes (31,5 %), drudzis (29,1 %), sāpes (27,6 %), slikta dūša (26,0 %), caureja (25,2 %), galvassāpes (23,6 %), nogurums (22,0 %) un asiņošana (21,3 %).

Visbiežākās nelaboratoriskās 3. vai augstākas pakāpes nevēlamās blakusparādības bija neprecizētu patogēnu infekcijas (24,4 %), febrila neitropēnija (23,6 %), vīrusu infekcijas (13,4 %) un baktēriju infekcijas (11,0 %).

Visbiežākās jebkuras pakāpes nopietnās nevēlamās blakusparādības bija neprecizētu patogēnu infekcijas (20,5 %), febrila neitropēnija (13,4 %), ICANS (9,4 %), CRS (7,9 %), sepse (7,9 %) un drudzis (7,1 %).

Visbiežākās 3. vai 4. pakāpes laboratorisko analīžu patoloģijas bija neitropēnija (98,4 %), samazināts leikocītu skaits (97,6 %), samazināts limfocītu skaits (95,3 %), trombocitopēnija (77,2 %) un anēmija (65,4 %).

Limfocītu skaitu samazinošā ķīmijterapija pirms Aucatzyl ievadīšanas arī veicina laboratorisko analīžu patoloģijas.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

4. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības kopumā 127 pacientiem, kuri 1b. fāzes un 2. fāzes FELIX pētījumā tika pakļauti Aucatzyl iedarbībai. Šīs reakcijas ir norādītas pēc Regulējošo darbību medicīniskā vārdnīcas sistēmas orgānu klasifikācijas un biežuma. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$) un bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

4. tabula. Ar Aucatzyl identificētās zāļu blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Biežums	Nevēlama blakusparādība
Infekcijas un infestācijas		
	Ļoti bieži	Infekcijas – neprecizēts patogēns Baktēriju infekcijas COVID-19 Vīrusu infekcijas, izņemot COVID-19 Sēnīšu infekcijas Sepse
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
	Ļoti bieži	Neitropēnija ^a Leikopēnija ^a Limfopēnija ^a Trombocitopēnija ^a Anēmija ^a Febrila neitropēnija Koagulopātija
Imūnās sistēmas traucējumi		
	Ļoti bieži	Citokīnu atbrīvošanās sindroms
	Bieži	Hipogammaglobulinēmija Hemofagocītiska limfohistiocitoze Transplantāta atgrūšanas slimība
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
	Ļoti bieži	Samazināta estgripa
Psihiskie traucējumi		
	Bieži	Delīrijs ^b
Nervu sistēmas traucējumi		
	Ļoti bieži	Galvassāpes Ar imūnās sistēmas efektoršūnām saistītas neirotoksicitātes sindroms Encefalopātija ^c

Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Biežums	Nevēlama blakusparādība
		Reibonis
	Bieži	Trīce
Sirds funkcijas traucējumi		
	Ļoti bieži	Tahikardija
	Bieži	Aritmija Sirds mazspēja Palpitācijas
Asinsvadu sistēmas traucējumi		
	Ļoti bieži	Hipotensija Asināšana
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
	Ļoti bieži	Klepus
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
	Ļoti bieži	Slikta dūša Caureja Vemšana Sāpes vēderā Aizcietējums
	Bieži	Stomatīts
Ādas un zemādas audu bojājumi		
	Ļoti bieži	Izsitumi
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
	Ļoti bieži	Skeleta un muskuļu sāpes
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
	Ļoti bieži	Pireksija Sāpes Nogurums Tūska
	Bieži	Drebuļi
Izmeklējumi		
	Ļoti bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis ^a Samazināta ķermeņa masa Hiperferitinēmija Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis ^a
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas		
	Bieži	Ar infūziju saistīta reakcija

^a Biežums, pamatojoties uz 3. vai augstākas pakāpes laboratorisko rādītāju.

^b Delīrijs ietver uzbudinājumu, delīriju, dezorientāciju, halucinācijas, aizkaitināmību.

^c Encefalopātija ietver afāziju, kognitīvos traucējumus, apjukuma stāvokli, nomāktu apziņas līmeni, uzmanības traucējumus, dizatriju, disgrāfiju, encefalopātiju, letargiju, atmiņas traucējumus, garīgā stāvokļa izmaiņas, atgriezeniskās mugurējās encefalopātijas sindromu, miegainību.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Citokīnu atbrīvošanās sindroms

Par CRS tika ziņots 68,5 % pacientu, ieskaitot 3. pakāpes CRS 2,4 % pacientu. Laika mediāna līdz jebkuras pakāpes CRS sākumam bija 8 dienas pēc pirmās infūzijas (diapazons: 1–23 dienas), un ilguma mediāna bija 5 dienas (diapazons: 1–21 diena).

FELIX pētījumā 80 % pacientu, kuriem radās CRS, limfocītu skaita samazināšanās laikā kaulu smadzenēs bija $\geq 5\%$ blastu, 39 % pacientu kaulu smadzenēs bija $> 75\%$ blastu. Visbiežākās CRS izpausmes pacientiem ar CRS bija drudzis (68,5 %), hipotensija (25,2 %) un hipoksija (11,8 %).

Lielākai daļai pacientu CRS bija pēc pirmās, bet pirms otrās AUCATZYL infūzijas. No 87 pacientiem, kuriem bija CRS, 64,3 % pacientu CRS radās pēc pirmās, bet pirms otrās AUCATZYL infūzijas, un laika mediāna līdz sākumam bija 6 dienas (diapazons: 3–9 dienas). Laika mediāna līdz sākumam pēc otrās infūzijas bija 2 dienas (diapazons: 1–2 dienas). Primārā CRS ārstēšana bija tocilizumabs (75,9 %), pacienti saņēma arī kortikosteroīdus (22,9 %) un citas prectitokīnu terapijas (13,8 %), skatīt 4.4. apakšpunktu.

Hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH)/makrofāgu aktivācijas sindroms (MAS)

Pēc ārstēšanas ar AUCATZYL var rasties HLH/MAS, tai skaitā smagas un dzīvībai bīstamas reakcijas. Par HLH/MAS tika ziņots 1,6 % pacientu, un tas ietvēra 3. un 4. pakāpes notikumus ar sākuma laiku attiecīgi 22. un 41. dienā. Vienam pacientam pēc AUCATZYL infūzijas vienlaikus bija ICANS notikums (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar imūnās sistēmas efektoršūnām saistītas neirotoksicitātes sindroms

Par ICANS tika ziņots 29 pacientiem (22,8 %). ≥ 3 . pakāpes ICANS radās 9 pacientiem (7,1 %) pēc ārstēšanas ar AUCATZYL. Vienam pacientam (1,1 %) bija 4. pakāpes ICANS. Visbiežāk sastopamie simptomi bija apjukums (9,4 %) un trīce (4,7 %).

FELIX pētījumā lielākajai daļai pacientu, kuriem bija ICANS (89,7 %) un visiem pacientiem, kuriem bija ≥ 3 pakāpes ICANS, limfocītu skaitu samazinošas terapijas laikā kaulu smadzenēs bija $> 5\%$ blastu. No pacientiem, kuriem bija ≥ 3 pakāpes ICANS, 5 pacientiem kaulu smadzenēs bija $> 75\%$ blastu.

Laika mediāna līdz ICANS sākumam bija 12 dienas (diapazons: 1–31 diena) un ilguma mediāna bija 8 dienas (diapazons: 1–53 dienas). Laika mediāna līdz ICANS sākumam pēc pirmās infūzijas un pirms otrās infūzijas bija 8 dienas (diapazons: 1–10 dienas) un 6,5 dienas (diapazons: 2–22 dienas) pēc otrās infūzijas. Lielākajai daļai pacientu (62,1 %) ICANS sākās pēc otrās infūzijas.

Divdesmit četri pacienti saņēma ICANS ārstēšanu. Visi ārstētie pacienti saņēma kortikosteroīdus lielās devās, un 12 pacienti saņēma pretepilepsijas līdzekļus profilaktiski (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ilgstoša citopēnija

Drošuma kopā (N = 127) laika mediāna no AUCATZYL infūzijas dienas līdz neitrofilo leikocītu skaita atjaunošanās brīdim līdz $\geq 0,5 \times 10^9/l$ un $\geq 1 \times 10^9/l$ (pamatojoties uz skaitu skrīninga laikā) bija attiecīgi 0,8 mēneši un 1,9 mēneši.

≥ 3 . pakāpes citopēnija 1. mēnesī pēc infūzijas tika novērota 68,5 % pacientu, un tā ietvēra neitropēniju (57,5 %) un trombocitopēniju (52,0 %). 3. vai augstākas pakāpes citopēnija 3. mēnesī pēc AUCATZYL infūzijas tika novērota 21,3 % pacientu, un tā ietvēra neitropēniju (13,4 %) un trombocitopēniju (13,4 %) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Infekcijas

Infekcijas pēc AUCATZYL infūzijas (visas pakāpes) radās 70,9 % pacientu. 3. vai 4. pakāpes infekcijas, kas nav COVID-19, radās 44,9 % pacientu, tai skaitā neprecizētu patogēnu (24,4 %), baktēriju (11,0 %), sepsi (10,2 %), vīrusu (5,5 %) un sēnīšu (4,7 %) infekcijas.

Par neprecizētu patogēnu letālām infekcijām ziņoja 0,8 % pacientu. Letāla sepse radās 3,9 % pacientu.

3. vai augstākas pakāpes febrilā neitropēnija tika novērota 23,6 % pacientu pēc Aucatzyl infūzijas, un tā var būt vienlaikus ar CRS (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hipogammaglobulinēmija

Hipogammaglobulinēmija tika novērota 9,4 % pacientu, kuri ārstēti ar Aucatzyl, ieskaitot 2 gadījumus (1,6%) ar 3. pakāpes hipogammaglobulinēmiju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Imūngenitāte

Aucatzyl humorālā imūngenitāte tika mērīta, izmantojot antivielu pret zālēm noteikšanas testu Aucatzyl. FELIX pētījumā 8,7 % pacientu pirms infūzijas bija pozitīvi pret anti-CD19 CAR antivielām. Ārstēšanas izraisītās anti-CD19 CAR antivielas atklāja 1,6 % pacientu. Nav pierādījumu, ka iepriekš esošu vai pēc infūzijas esošu anti-CD19 CAR antivielu klātbūtne ietekmē Aucatzyl efektivitāti, drošumu, sākotnējo izplešanos un noturību.

Aucatzyl šūnu imūngenitāte tika mērīta, izmantojot cietfāzes enzīmu imunosorbences punktu testu T šūnu atbildes reakcijas noteikšanai, nosakot pēc interferona gamma (IFN- γ) veidošanās pret pilna garuma anti-CD19 CAR. Tikai 3,1 % (3/96) pacientu pēc infūzijas bija pozitīvs šūnu imūngenitātes rādītājs (IFN- γ). Nav pierādījumu, ka šūnu imūngenitāte ietekmē Aucatzyl sākotnējās izplešanās un noturības kinētiku vai Aucatzyl drošumu vai efektivitāti.

Sekundāri ļaundabīgi audzēji

Pēc ārstēšanas ar citiem CAR T šūnu produktiem ir ziņots par šādām nevēlamām blakusparādībām, kas var rasties arī pēc ārstēšanas ar Aucatzyl: sekundārs T šūnu izcelsmes ļaundabīgs audzējs.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu laikā 3,9 % pacientu pirmās devas ievadīšanas laikā tika novēroti pārdozēšanas gadījumi. Visiem 5 pacientiem bija augsts audzēja slogs, un viņiem bija jāsaņem 10×10^6 pirmā deva, bet viņi saņēma lielāku devu — no 68 līdz 103×10^6 CAR T šūnām. Pacientiem, kuriem bija pārdozēšana, tika novērots CRS, ICANS un HLH, ieskaitot smagus notikumus. Aizdomu par pārdozēšanu gadījumā visas blakusparādības jāārstē saskaņā ar sniegtajām vadlīnijām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, pretaudzēju šūnu un gēnu terapijas līdzekļi, ATĶ kods: L01XL12.

Darbības mehānisms

Obekabtagēna autoleicels ir autologa imūnterapija, kas sastāv no pacienta paša T šūnām, kas izstrādātas, lai ekspresētu CAR, kas atpazīst CD19 mērķa šūnās caur peļu CAT13.1E10 hibrīdomas (CAT) saistīšanās domēnu. Anti-CD19 (CAT) CAR pozitīvu T šūnu iesaiste ar CD19 ekspresētām mērķa šūnām, piemēram, vēža šūnām un normālām B šūnām, izraisa anti-CD19 (CAT) CAR pozitīvu

T šūnu aktivizēšanu un lejupejošu signalizēšanu caur CD3-zeta domēnu. Anti-CD19 (CAT) CAR pozitīvo T šūnu izplatīšanos un noturību pēc aktivizēšanas pastiprina 4-1BB kostimulatora domēna klātbūtne. Šī saistīšanās ar CD19 izraisa pretvēža aktivitāti un CD19 ekspressējošo mērķa šūnu bojāeju.

Pētījumi pierāda ātru obekabtagēna autoleicela atbrīvošanās rādītāju $3,1 \times 10^{-3}s^{-1}$ no tā CD19 saistīšanās domēna.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pirms un līdz 3 mēnešiem pēc obekabtagēna autoleicela infūzijas tika novērtēts tādu citokīnu līmenis serumā kā IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ un granulocītu makrofāgu koloniju stimulējošie faktori. Plazmas citokīnu līmeņa maksimālā paaugstināšanās tika novērota obekabtagēna autoleicela infūzijas 28. dienā, un līmeņi atgriezās sākotnējā stāvoklī līdz 3. mēnesim.

Tā kā obekabtagēna autoleucels iedarbojas mērķī, ir sagaidāms B šūnu aplāzijas periods.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Obekabtagēna autoleicela efektivitāte un drošums pamatojas uz FELIX pētījuma (ES CT numurs 2024-512903-38-00), atklāta, daudzcentru, vienas grupas obekabtagēna autoleicela 1.b/2. fāzes pētījuma pieaugušiem pacientiem ar r/r B ALL, rezultātiem.

Kohortas IIA primārais galarezultāts bija kopējas pilnīgas remisijas rādītājs, kas definēts kā pacientu īpatsvars, kuri sasniedza pilnīgu remisiju (*complete remission*, CR) vai pilnīgu remisiju ar nepilnīgu hematoloģisku atveseļošanos (*complete remission with incomplete haematologic recovery*, CRi), ko novērtēja Neatkarīga atbildes reakcijas pārskatīšanas komiteja (*Independent Response Review Committee*, IRRC), un sekundārie galarezultāti ietvēra remisijas ilgumu (*duration of remission*, DOR), pilnīgas remisijas rādītāju (*complete remission rate*, CRR) un pacientu īpatsvars, kuri sasniedza minimālas atlikušās slimības (minimal residual disease, MRD) negatīvu atbildes reakciju.

Pacienti pivotālajā pētījumā bija pieaugušie (≥ 18 gadi) ar r/r CD19+ B ALL, ar $\geq 5\%$ blastu kaulu smadzenēs skrīninga laikā un apstiprinātu CD19 ekspresiju pēc blinatumomaba terapijas. Recidivējošs vai refraktārs statuss tika definēts šādi: primāra refraktāra slimība, pirmais recidīvs pēc remisijas, kas ilgst ≤ 12 mēnešus, r/r akūta limfoblastiska leikoze (ALL) pēc 2 vai vairāk iepriekšējām sistēmiskās terapijas izvēlēm vai r/r ALL vismaz 3 mēnešus pēc alogēnas HSCT. Pacienti ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu ALL bija piemēroti, ja viņi nepanesa vai viņiem bija neveiksmīgas 2 izvēļu jebkura tirozīna kināzes inhibitora (TKI) vai vienas izvēles otrās paaudzes TKI, vai arī TKI terapija bija kontrindicēta. Pacienti ar iepriekšēju CD19 mērķa terapiju, kas nav blinatumomabs, tika izslēgti. Ārstēšana sastāvēja no limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas, kam sekoja obekabtagēna autoleicela kā sadalītas devas infūzija ar kopējo mērķa devu 410×10^6 CD19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pivotālajā IIA kohortā 113 pacientiem tika veikta leikaferēze (leikaferēzes kopa) un 94 (83,2 %) pacienti tika ārstēti ar vismaz vienu obekabtagēna autoleicela infūziju (infūzijas kopa): 19 pacienti pārtrauca pētījumu, nesaņemot infūziju, nāves (12 pacienti), nevēlamas blakusparādības (neitropēniska sepse, kas saistīta ar pamatslimību (1 pacients) un ārsta lēmuma (1 pacients)) dēļ. Pieci no 113 pacientiem, kuriem tika veikta leikaferēze (4,4 %), nesaņēma obekabtagēna autoleicela infūziju ar ražošanu saistītu problēmu dēļ.

Vecuma mediāna 94 pacientiem, kuri saņēma infūziju, bija 50 gadi; no tiem 83 pacienti bija 26 gadus veci un vecāki. Vīriešu un sieviešu sadalījums pēc dzimuma pacientiem, kuriem tika ievadīts obekabtagēna autoleicels, bija vienāds — 47 vīrieši un 47 sievietes. Septiņdesmit pacienti bija baltās rases (74,5 %); 29 pacienti (30,9 %) bija spāņu vai Latīņamerikas etniskā izcelsme (5. tabula).

Astoņdesmit astoņi pacienti (93,6 %) saņēma pārejas terapiju (piemēram, ķīmijterapiju, inotuzumaba ozogamicīnu, TKI) laikā starp leikaferēzi un limfocītu skaitu samazinošo ķīmijterapiju, lai kontrolētu

audzēja slogu. Visi pacienti saņēma obekabtagēna autoleicela infūziju 1. dienā un tika hospitalizēti vismaz līdz 10. dienai.

5. tabula. Demogrāfiskie un ar slimību raksturojošie rādītāji sākotnējā stāvoklī FELIX pētījumā (IIA kohorta)

	Infūzijas kopa (N = 94)	Leikaferēzes kopa (N = 113)
Vecuma mediāna, diapazons (gadi)	50 (20–81)	49 (20–81)
Vecuma kategorija (gadi), n (%)		
≥ 18 gadi un ≤ 25 gadi	11 (11,7)	13 (11,5)
> 25 gadi	83 (88,3)	100 (88,5)
Dzimums, n (M/F)	47 M/47 F	61 M/52 F
Rase, n (%)		
Eiropēdā	70 (74,5)	87 (77,0)
Filadelfijas hromosomas pozitīvs statuss (BCR-ABL pozitīvs), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Iepriekšējo izvēles terapiju mediāna, n (diapazons)	2 (1–6)	2 (1–6)
≥ 3 iepriekšējās izvēles, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Refraktāra līdz pēdējai iepriekšējās izvēles terapijai, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
Iepriekšēja HSCT, n (%)	36 (38,3)	43 (38,1)
Iepriekš lietots blinatumomabs, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)
Iepriekš lietots inotuzumabs, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
Blastu kaulu smadzenēs % limfocītu skaita samazināšanas laikā, mediāna (diapazons)	43,5 (0–100)	43,5 (0–100)
Blastu kaulu smadzenēs % limfocītu skaita samazināšanas laikā, n (%)		
> 75 %	30 (31,9)	30 (26,5)
no > 20 % līdz 75 %	27 (28,7)	27 (23,9)
no 5 līdz 20 %	14 (14,9)	14 (12,4)
< 5 %	23 (24,5)	23 (20,4)
Trūkst datu	0	19 (16,8)
Ekstramedulāra slimība limfocītu skaita samazināšanas laikā, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL = Abelsona peļu leikoze BCR = pārrāvuma klasteru reģions; F = sievietes; HSCT = asinsrades cilmes šūnu transplantācija; M = vīrietis.

Primārā efektivitātes analīze tika veikta pacientiem, kuri saņēma vismaz vienu obekabtagēna autoleicela (infūzijas kopa) infūziju FELIX pētījuma pivotālajā kohortā IIA (6. tabula). 94 pacientiem infūzijas kopā saņemtās devas mediāna bija 410×10^6 CD19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas (diapazons: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas). Astoņdesmit pieci pacienti (90,4 %) saņēma kopējo mērķa devu 410×10^6 CD19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas. Seši pacienti (6,4 %) saņēma tikai pirmo devu, galvenokārt nevēlamu blakusparādību (3,2 %), progresējošas slimības (1,1 %), ar ražošanu saistītu problēmu (1,1 %) un nāves (1,1 %) dēļ. Ražošanas laika mediāna no leikaferēzes līdz zāļu sertifikācijai bija 20 dienas (diapazons: 17–43 dienas), un laika mediāna no leikaferēzes līdz obekabtagēna autoleicela infūzijai bija 35,5 dienas (diapazons: 25–92 dienas). Novērošanas mediāna (no pirmās infūzijas līdz datu apkopošanas datumam 2024. gada 7. februārī) bija 20,25 mēneši (diapazons: 13–30 mēneši).

Sekundārais galarezultāts MRD negatīvais rādītājs pētāmajām personām ar kopējo remisijas rādītāju (ORR = CR vai CRi) tika novērtēts ar nākamās paaudzes sekvencēšanu, polimerāzes ķēdes reakciju un plūsmas citometriju.

6. tabula Efektivitātes analīze (IIA kohorta)

	Infūzijas kopa (N = 94)	Leikaferēzes kopa (N = 113)
Kopējais remisijas rādītājs (ORR: CR + CRi)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)
95 % TI (%)	(66,7; 84,7)	(54,1; 72,6)
Pilnīga remisija (CR) jebkurā laikā		
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
95 % TI (%)	(44,7; 65,6)	(39,2; 58,3)
MRD negatīvs rādītājs CR vai CRi (NGS/PCR/plūsmas citometrija)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
95 % TI (%)	(79,3; 95,1)	(79,3; 95,1)
Remisijas ilgums (DOR)		
N ^b	72	72
Mediāna mēnešos ^c	14,06	14,06
95 % TI (diapazons mēnešos)	(8,18; NN)	(8,18; NN)

BOR = labākā kopējā atbildes reakcija pēc Aucatzyl infūzijas; TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga remisija; CRi = pilnīga remisija ar nepilnīgu skaita atjaunošanos; DOR = remisijas ilgums; FACS = fluorescences aktivēta šūnu šķirošana; MRD = minimāla atlikusī slimība; IRRC = Neatkarīga atbildes reakcijas pārskatīšanas komiteja; NN = nav novērtējams; NGS = nākamās paaudzes sekvencēšana; ORR = kopējais remisijas rādītājs; PCR = polimerāzes ķēdes reakcija; SCT = cilmes šūnu transplantācija.

^a Pacienti remisijā saskaņā ar IRRC, ar negatīvu MRD kaulu smadzenēs pēc centrālā ClonoSEQ NGS/PCR/FACS.

^b Pacienti, kuri sasniedza BOR CR vai CRi.

^c cenzēts pēc SCT un citas jaunas pretvēža terapijas.

Infūzijas grupā pacientiem vecumā no 26 gadiem (N = 83) ORR bija 78,3 % (95 % TI [ticamības intervāls]: 67,9; 86,6) ar CR rādītāju 57,8 % (95 % TI: 46,5; 68,6). Pacientiem ar atbildes reakciju DOR mediāna bija 14,1 mēnesis (95 % TI: 8,1; NN [nav nosakāms]).

No pacientiem, kuri saņēma kopējo ieteicamo devu 410×10^6 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas, ORR rādītājs bija 81,2 % ar CR rādītāju 61,2 %. DOR mediāna bija 14,1 mēnesis (95 % TI: 8,2; NN) pacientiem, kuri uzrādīja atbildes reakciju. 9 pacientiem (9,6 %), kuri nesaņēma mērķa devu, tai skaitā 6 pacientiem, kuri saņēma tikai pirmo devu, ORR rādītājs bija 33,3 % ar CR rādītāju 0 %. DOR mediāna bija 5,2 mēneši (95 % TI: NN; NN) pacientiem ar atbildes reakciju (CRi).

No pacientiem, kuri saņēma abas devas (N = 88; 93,6 %), tiem pacientiem, kuri saņēma mazāku pirmo devu 10×10^6 šūnas (> 20 % blastu kaulu smadzenēs, augsts slimības slogs, N = 56), bija skaitliski zemāks ORR (75,0 %; 95 % TI: 61,6; 85,6) nekā pacientiem, kuri saņēma lielāku pirmo devu 100×10^6 šūnas (≤ 20 % blastu kaulu smadzenēs, zems slimības slogs, N = 32) (87,5 %; 95 % TI: 71,0; 96,5). DOR mediāna bija 12,5 mēneši (95 % TI: 7,1; NN) pacientiem ar atbildes reakciju, kuri saņēma mazāku pirmo devu — 10×10^6 šūnas, un 14,2 mēneši (95 % TI: 10,7; NN), pacientiem ar atbildes reakciju, kuri saņēma lielāku pirmo devu — 100×10^6 šūnas.

Pacientiem, kuriem pirms jaunu pretvēža terapiju uzsākšanas bija recidīvs, 46,4 % bija CD19 negatīvs recidīvs, 10,7 % bija CD19 jaukts recidīvs, 42,9 % bija CD19 pozitīvs recidīvs.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Aucatzyl vienā vai vairākās B ALL pediatriskās populācijas apakšgrupās. Informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā.

Apstiprināšana “ar nosacījumiem”

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Šūnu kinētika

Obekabtagēna autoleicela farmakokinētika (FK) tika novērtēta 94 pacientiem ar r/r CD19+ B ALL, kuru saņemtās devas mediāna bija 410×10^6 CD19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas (diapazons: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas).

Pēc pirmās devas infūzijas lielākajai daļai pacientu notika strauja izplešanās un turpinājās pēc otrās devas līdz maksimālas izplešanās laika mediānai ($T_{\max}$) 14. dienā (diapazons: 2–55 dienas).

CAR T koncentrācijas samazināšanās sākās neilgi pēc 28. dienas un sasniedza stabilizētu koncentrāciju no 6. mēneša; maksimālā noturība tika novērota pēc 27,7 mēnešiem.

Parasti tika novērots augsts izplešanās līmenis neatkarīgi no atbildes reakcijas statusa (CR/CRi salīdzinājumā ar neCR/ne-CRi). Kopumā 84,6 % (22/26) pacientu, kuriem bija pastāvīga remisija, pēdējā laboratoriskajā novērtējumā bija vērojama CAR T noturība.

7. tabula. FK rādītāju kopsavilkums perifērajās asinīs saskaņā ar BOR (IIA kohorta, infūzijas kopa)

Rādītājs mērvienība	Vislabākā kopējā atbildes reakcija		Kopā (N = 94)
	CR/CRi (N = 72)	Nav CR/CRi (N = 22)	
$C_{\max}$ (kopijas/ μg DNS)			
N	72	22	94
Ģeometriskā vidējā vērtība (Geo-CV%)	117 381 (206,0)	107 465 (832,7)	114 982 (287,6)
Diapazons (min.–maks.)	2 120–478 000	129–600 000	129–600 000
$T_{\max}$ (dienas)			
N	72	22	94
Mediāna	14	17	14
Diapazons (min.–maks.)	2–55	6–28	2–55
AUC _(0–28d) (kopijas/ μg DNS*dienas)			
N	68	14	82
Ģeometriskā vidējā vērtība (Geo-CV%)	1 089 908 (236,0)	1 404 899 (186,4)	1 138 188 (225,6)
Diapazons (min.–maks.)	17 900–6 730 000	176 000–7 230 000	17 900–7 230 000

AUC_(0–28d) = laukums zem koncentrācijas-laika līknes no 0. dienas līdz 28. dienai; BOR = labākā kopējā atbildes reakcija; $C_{\max}$ = maksimālā koncentrācija; CR = pilnīga remisija; CRi = pilnīga remisija ar nepilnīgu hematoloģisku atveseļošanos; DNS = dezoksiribonukleīnskābe; Geo-CV% = ģeometriskais variācijas koeficients; FK = farmakokinētika; $T_{\max}$ = laiks līdz maksimālajai koncentrācijai.

Pacientiem, kuri saņēma pirmo dalīto devu 10×10^6 šūnas (> 20 % blastu), tika novērota lielāka CAR T šūnu izplešanās ($C_{\max}$ un AUC_{0–28d}), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma pirmo dalīto devu 100×10^6 šūnas (≤ 20 % blasti). Savukārt pacientiem ar lielu izplešanos bija augstāks CRS un ICANS rādītājs. Tāpēc liels audzēja slogs ir galvenais CRS un ICANS sākuma riska faktors.

FELIX pētījumā ķermeņa masas mediāna bija 75,75 kg (diapazons: 42,6–230,6 kg). FK profils bija salīdzināms pacientiem ar mazāku (< 75,75 kg) un lielāku ($\geq 75,75$ kg) ķermeņa masu.

Īpašas pacientu grupas

Dzimums vai vecums (līdz 65 gadiem, no 65 līdz 74 gadiem un no 75 līdz 84 gadiem) būtiski neietekmēja Aucatzyl FK ($C_{\max}$, AUC_{0-28d} vai noturību).

Dati populācijā, kas nebija baltās rases pārstāvji, (5. tabula) ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus par rases ietekmi uz FK rādītājiem.

Aknu un nieru darbības traucējumu ietekmes uz Aucatzyl pētījumi netika veikti.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Aucatzyl sastāv no modificētām cilvēka T šūnām, tāpēc nav reprezentatīvu *in vitro* testu, *ex vivo* modeļu vai *in vivo* modeļu, kas varētu precīzi noteikt cilvēka izcelsmes zāļu toksikoloģiskās īpašības. Līdz ar to tradicionālie toksikoloģijas pētījumi, ko izmanto zāļu izstrādē, netika veikti.

Aucatzyl kancerogenitātes vai genotoksicitātes pētījumi nav veikti. Pētījumi, lai novērtētu Aucatzyl ietekmi uz fertilitāti, reprodukciju un attīstību nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Dinātrijs edetāts

Fosfātu fizioloģiskais buferšķīdums (PBS): kālija dihidrogēnfosfāts, nātrijs hlorīds, nātrijs hidrogēnfosfāts, kālijs hlorīds, ūdens injekcijām

Cilvēka albumīna šķīdums

Dimetilsulfoksīds (DMSO)

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ nedrīkst sajaukt šīs zāles (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Derīguma termiņš

6 mēneši $\leq$ -150 °C temperatūrā.

Pēc atkausēšanas: 1 stunda istabas temperatūrā.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Aucatzyl ir jāuzglabā šķidrā slāpekļa tvaika fāzē ($\leq$ -150 °C), un tam jāpaliek sasaldētam līdz brīdim, kad pacients ir sagatavots ārstēšanai, lai nodrošinātu dzīvotspējīgu šūnu pieejamību ievadīšanai pacientam. Atkausētās zāles nedrīkst atkārtoti sasaldēt. Zāles nedrīkst apstarot pirms lietošanas vai tās laikā, jo tas var izraisīt zāļu inaktivāciju.

Uzglabāšanas nosacījumus un ilgumu pēc zāļu atkausēšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs un īpašs aprīkojums lietošanai, ievadīšanai vai implantēšanai

Etilēnvīnacetāta infūzijas maiss(-i) ar noslēgtu uzpildes caurulīti un 2 pieejamām savienotājuzaļa atverēm, kas satur vai nu 10–20 ml (50 ml maisi) vai 30–70 ml (250 ml maisi) šūnu dispersiju. Viena atsevišķa ārstēšanas shēma ietver 3 vai vairāk infūzijas maisus kopējai devai 410×10^6 CD19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas. Katrs infūzijas maiss ir atsevišķi apvalkots un ievietots metāla kasetē. Metāla kasetes ir iepakotas ModPak modulārā kriogēnā iepakojuma komplektā. Vienā ModPak

var ievietot līdz 4 kasetēm. Lai transportētu maksimālo skaitu 7 kasetes, var būt nepieciešami divi ModPak.

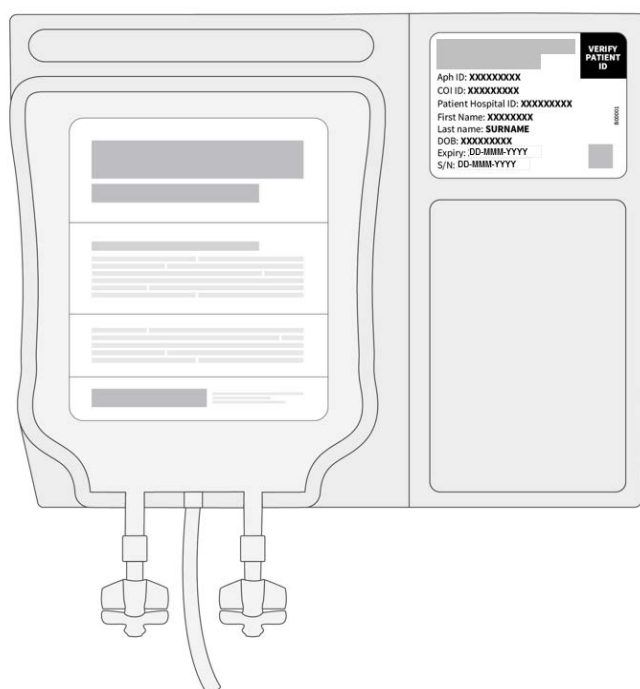
6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Zāles nedrīkst apstārot pirms lietošanas vai tās laikā, jo tas var izraisīt zāļu inaktivāciju.

Aucatzyl saņemšana un uzglabāšana

- Aucatzyl tiek piegādāts šķidrā slāpekļa kriokonteinerā tvaika fāzē ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$).
- Jāapstiprina pacienta identitāte. Jāatver kriokonteiners, jāizņem RfIC un metāla kasete(-es). Jāatver metāla kasete(-es), lai izņemtu infūzijas maisus to caurspīdīgajā apvalkā. Pacienta identitātei jāatbilst pacienta identifikatoriem uz Aucatzyl RfIC, kas atrodas kriokonteinera iekšpusē un uz infūzijas maisu marķējuma (skatīt 2. attēlu).
- Lai izvairītos no priekšlaicīgas zāļu atkausēšanas, laiks ārpus šķidrā slāpekļa tvaika fāzes vides jāsamazina līdz absolūtam minimumam (ieteicams nepārsniegt 90 sekundes).
- Ja pacienta identitāte neatbilst RfIC vai marķējumam: zāļu infūziju nedrīkst ievadīt. Jāsazinās ar Autolus pa tālruni 00800 0825 0829, ja pastāv neatbilstības starp marķējumu un pacienta identifikatoriem.
- Infūzijas maiss(-i) jāglabā metāla kasetē(-ēs), Aucatzyl jāpārvieto uz ārstēšanas centra šķidrā slāpekļa tvaika fāzes kontrolētas piekļuves uzglabāšanas vietu $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā (līdz brīdim, kad tas ir gatavs pārņemšanai, atkausēšanai un infūzijai).

2. attēls. Pacienta specifiskie identifikatori



Pacienta specifiskie identifikatori:

Aferēzes ID
Identifikācijas ID ķēde
Slimnīcas ID
Pacienta vārds, uzvārds
Pacienta dzimšanas datums

Piesardzības pasākumi pirms zāļu ievadīšanas vai rīkošanās ar tām

Aucatzyl iestādē jātransportē slēgtos, triecienizturīgos, hermētiskos konteineros.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kuri rīkojas ar Aucatzyl, jāievēro attiecīgi piesardzības pasākumi (jālieto cimdi, aizsargapģērbs un acu aizsardzība), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārņemšanas.

Plānošana pirms Aucatzyl sagatavošanas

Kriokonteinērā tiks nodrošināts pacientam sērijas specifiskais RfIC un Devu grafika plānotājs. Jāapstiprina, ka pacienta identifikatori uz RfIC un infūzijas maisiem sakrīt (skatīt 2. attēlu).

1. Jāpārlicinās, ka ir pieejami pacienta kaulu smadzeņu novērtējuma rezultāti (skatīt 4.2. apakšpunktu "Kaulu smadzeņu novērtējums").
2. Aucatzyl Devu grafika plānotājs, kas piegādāts kopā ar RfIC, palīdz noteikt atbilstošu devu shēmu, kas jāievada 1. dienā (3 dienas ± 1 diena) pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas pabeigšanas) un 10. dienā (± 2 dienas). Devu grafika plānotājā jāieraksta šāda informācija:
 - a. blastu īpatsvars no pacienta kaulu smadzeņu novērtējuma;
 - b. Aucatzyl maisa sērijas numurs(-i); maisa veida skaits, kas nepieciešams katrai devai; un nepieciešamais tilpums ievadīšanai ar šļirci (10×10^6 devai), kas norādīts RfIC.
3. Aucatzyl Devu grafika plānotāja aizpildīšana sniegs norādes ārstējošajam ārstam par maisu skaitu un nepieciešamo devu, un Aucatzyl sagatavošanu 1. un 10. dienas (± 2 dienas) devai, skatīt 1. attēlu.

Pārņemšana un atkausēšana pirms infūzijas

- Izmantojot aizpildīto Devu grafika plānotāju, no ārstēšanas centra tvaika fāzes šķidrā slāpekļa uzglabāšanas vietas uz piemērotu pārņemšanas konteineru (t. i., tvaika fāzes šķidrā slāpekļa kriokonteineru, uzturot temperatūru ≤ -150 °C) transportēšanai uz maisa atkausēšanas vietu jāpārvieto TIKAI kasete(-es)/infūzijas maiss(-i), kas nepieciešami dotajā devas ievadīšanas dienā.
- Nepieciešamo(-ās) kaseti(-es) jāpārņem pa vienai, apstiprinot Aucatzyl maisa sērijas numurus un pacienta identifikatorus uz katra infūzijas maisa marķējuma (skatīt 2. attēlu).
- Lai izvairītos no priekšlaicīgas zāļu atkausēšanas, laiks ārpus šķidrā slāpekļa tvaika fāzes vides jāsamazina līdz absolūtam minimumam (ieteicams nepārsniegt 90 sekundes).
- Ja dotajā devas ievadīšanas dienā ir nepieciešams vairāk nekā viens infūzijas maiss, jāatkausē katrs infūzijas maiss pa vienam. Nedrīkst izņemt turpmākos maisus no tvaika fāzes šķidrā slāpekļa uzglabāšanas vietas (≤ 150 °C), līdz nav pabeigta iepriekšējā maisa infūzija.
- Aucatzyl infūzijas maiss jāatstāj tā apvalkā, jāatkausē 37 °C temperatūrā, izmantojot ūdens vannu vai atkausēšanas ierīci, līdz infūzijas maisā nav redzami sasaluši sabiezējumi. Katrs maiss ir maigi jāmasē, līdz šūnas tikko atkusušas. Katra infūzijas maisa atkausēšana aizņem no 2 līdz 8 minūtēm. Jāizņem no ūdens vannas vai atkausēšanas ierīces uzreiz pēc atkausēšanas pabeigšanas. Infūzijas maiss uzmanīgi jāizņem no apvalka, ievērojot piesardzību, lai nesabojātu maisu un pieslēgvietas.
- Uzmanīgi jāsavāuc maisa saturs, lai izkliedētu šūnu materiāla sabiezējumus, un nekavējoties jāievada to pacientam.
- Atkausētās zāles nedrīkst atkārtoti sasaldēt vai uzglabāt ledusskapī.

Pasākumi, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā

Nejaušas saskares gadījumā jāievēro vietējās vadlīnijas par rīcību ar cilvēka izcelsmes materiāliem. Darba virsmas un materiāli, kas potenciāli bijuši saskarē ar Aucatzyl, jānotīra ar piemērotu dezinfekcijas līdzekli.

Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

Neizlietotās zāles un visi materiāli, kas bijuši saskarē ar Aucatzyl (cietie un šķidrie atkritumi), jāapstrādā un jāiznīcina kā potenciāli infekciozi atkritumi, ievērojot vietējās vadlīnijas par rīcību ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1951/001

9. REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS,
KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN
EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS
PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR
NOSACĪJUMIEM**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Autolus Limited
(The Nucleus)
Marshgate
Stevenage SG1 1FR
Lielbritānija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Galvenie elementi:

Tocilizumaba pieejamība un centra kvalifikācija

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošinās, ka slimnīcas un ar tām saistītie centri, kas izsniedz Aucatzyl, ir kvalificēti saskaņā ar apstiprināto kontrolētās izplatīšanas programmu:

- nodrošinot tūlītēju piekļuvi tocilizumabam uz vietas pacientam pirms Aucatzyl infūzijas. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams, ārstēšanas centram ir jābūt piekļuvei piemērotiem alternatīviem līdzekļiem tocilizumaba vietā, lai ārstētu CRS;
- nodrošinot, ka pacienta ārstēšanā iesaistītie veselības aprūpes speciālisti (VAS) ir apguvuši apmācības programmu.

Izglītojoši/drošuma padomu rīki

Pirms Aucatzyl laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošo materiālu saturu un formātu.

Veselības aprūpes speciālista rokasgrāmata

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kurā tiek tirgots Aucatzyl, visiem VAS, kam ir paredzēts izrakstīt, izsniegt un ievadīt Aucatzyl, tiek izsniegts vadlīniju dokuments, lai:

- kontrolētu un ārstētu CRS un neiroloģiskās pazīmes un simptomus;
- kontrolētu un ārstētu ICANS;
- nodrošinātu, lai par nopietnām nevēlamām blakusparādībām, kas liecina par CRS vai ICANS, tiktu pienācīgi un atbilstoši ziņots;
- pirms Aucatzyl infūzijas pārliecinātos, ka visu diennakti ir pieejama tūlītēja piekļuve tocilizumabam, IL-6 receptoru inhibitoram. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams, ārstēšanas centram ir jābūt piekļuvei piemērotiem alternatīviem līdzekļiem tocilizumaba vietā, lai ārstētu CRS;
- sniegtu informāciju par pārdozēšanas risku un zāļu lietošanas kļūdām;
- sniegtu informāciju par sekundāru T šūnu izcelsmes ļaundabīgu audzēju risku;
- sniegtu informāciju par drošumu un efektivitāti ilgtermiņa novērošanas pētījumos un par to, cik svarīgi ir sniegt ieguldījumu šādos pētījumos.

Pacienta kartīte

Lai informētu un izskaidrotu pacientiem:

- CRS un ICANS riskus, kas saistīti ar Aucatzyl;
- nepieciešamību nekavējoties ziņot par simptomiem ārstējošajam ārstam;
- nepieciešamību atrasties tās vietas tuvumā (2 stundu brauciena attālumā), kur Aucatzyl tika saņemts, vismaz 4 nedēļas pēc Aucatzyl infūzijas;
- ka pacients nevar ziedot orgānus vai asinis;
- nepieciešamību vienmēr nēsāt līdz pacienta kartīti.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai sīkāk raksturotu Aucatzyl ilgtermiņa efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru B šūnu prekursora akūtu limfoblastisku leikozi, RAĪ jāveic un jāiesniedz ilgtermiņa novērošanas pētījuma rezultāti pacientiem, kuri iepriekš ārstēti ar obekabtagēna autoleicelu, saskaņā ar apstiprināto protokolu..	2039. gada 30. jūnijs
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums: lai sīkāk raksturotu Aucatzyl ilgtermiņa drošumu un efektivitāti pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru B šūnu prekursora akūtu limfoblastisku leikozi, RAĪ jāveic prospektīvs pētījums, pamatojoties uz reģistra datiem, un jāiesniedz tā rezultāti.	2045. gada 30. jūnijs

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
Lai apstiprinātu Aucatzyl ilgtermiņa efektivitāti un drošumu pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru B šūnu prekursora akūtu limfoblastisku leikozi, RAĪ jāiesniedz FELIX klīniskā pētījuma galīgie rezultāti; šis ir atklāts, vienas grupas Ib/II fāzes obekabtagēna autoleicela pētījums pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru B šūnu prekursoru akūtu limfoblastisku leikozi.	2029. gada 30. jūnijs
Lai apstiprinātu Aucatzyl drošumu un efektivitāti pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru B šūnu prekursora akūtu limfoblastisku leikozi, RAĪ jāiesniedz prospektīva, neintervences pētījuma rezultāti, kuros tiek pētīta efektivitāte un drošums, pamatojoties uz datiem no tā paša reģistra, kas izmantots Aucatzyl ilgtermiņa drošuma un efektivitātes raksturošanai saskaņā ar apstiprināto protokolu.	2030. gada 31. jūlijs

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

MODPAK ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aucatzyl 410 × 10⁶ šūnu dispersija infūzijām
obecabtagene autoleucel (CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Autologas bagātinātas cilvēka *ex vivo* transducētas T šūnas, izmantojot anti-CD19 himērisku antigēna receptoru (CAR) ekspresējošu lentivirālu vektoru.

Šīs zāles satur cilvēka izcelsmes šūnas.

Satur: 410 × 10⁶ CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas no sērijas atkarīgā koncentrācijā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: dinātrijs edetāts, kālija dihidrogēnfosfāts, nātrijs hlorīds, nātrijs hidrogēnfosfāts, kālija hlorīds, ūdens injekcijām, dimetilsulfoksīds, cilvēka albumīna šķīdums. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām

Mērķa deva var tikt piegādāta vienā vai divos ModPak iepakojumos. Katrā ModPak var būt līdz 4 kasetēm ar dažādām maisa konfigurācijām.

1/1 iepakojums.

1/2 iepakojums.

2/2 iepakojums.

Pirms lietošanas izlasiet infūzijas izlaides sertifikātu.

5. IEVADĪŠANAS METODE UN VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Pirms lietošanas izlasiet infūzijas izlaides sertifikātu.

Norādījumus par atbilstošo pacientam specifisko devu shēmu skatīt Devu grafika plānotājā.

Intravenozai lietošanai.

STOP. Pārbaudiet pacienta ID.

NELIETOT leikocītus aizturošu filtru.

NEAPSTAROT.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai autologai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nosūtīt un uzglabāt šķidrā slāpekļa tvaika fāzē $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā. Izlietot 1 stundas laikā pēc atkausēšanas. Nesasaldēt atkārtoti.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka šūnas. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1951/001

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Aph ID:
COI ID:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

19. PIEGĀDES ĶĒDES INFORMĀCIJA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KONTEINERS (KASETE)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aucatzyl 410 $\times 10^6$ šūnu dispersija infūzijām
obecabtagene autoleucel (CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Autologas bagātinātas cilvēka *ex vivo* transducētas T šūnas, izmantojot anti-CD19 himērisku antigēna receptoru (CAR) ekspresējošu lentivirālu vektoru .

Šīs zāles satur cilvēka izcelsmes šūnas.

Satur:

$\leq 100 \times 10^6$ CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas no sērijas atkarīgā koncentrācijā.

100×10^6 CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas no sērijas atkarīgā koncentrācijā.

$\leq 300 \times 10^6$ CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas no sērijas atkarīgā koncentrācijā.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: dinātrijs edetāts, kālija dihidrogēnfosfāts, nātrijs hlorīds, nātrijs hidroģēnfosfāts, kālija hlorīds, ūdens injekcijām, dimetilsulfoksīds, cilvēka albumīna šķīdums. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām.

10×10^6 maisa konfigurācija.

10 ml katrā maisā.

100×10^6 maisa konfigurācija.

10–20 ml katrā maisā.

Deva var būt suspendēta vienā vai vairākos infūzijas maisos.

100×10^6 maisa konfigurācija.

30–70 ml katrā maisā.

300×10^6 maisa konfigurācija.

30–70 ml katrā maisā.

Deva var būt suspendēta vienā vai vairākos infūzijas maisos.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Izvelciet norādīto tilpumu, izmantojot šļirci (10×10^6 maisa konfigurācija)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Pirms lietošanas izlasiet infūzijas izlaides sertifikātu.

Norādījumus par atbilstošo pacientam specifisko devu shēmu skatīt Devu grafika plānotājā.

Intravenozai lietošanai.
STOP. Pārbaudiet pacienta ID.
NELIETOT leikocītus aizturošu filtru.
NEAPSTAROT.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai autologai lietošanai.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nosūtīt un uzglabāt šķidrā slāpekļa tvaika fāzē $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā. Izlietot 1 stundas laikā pēc atkausēšanas. Nesasaldēt atkārtoti.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka šūnas. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/25/1951/001

13. SĒRIJAS NUMURS, NODOŠANAS UN ZĀĻU KODS

Aph ID:
COI ID:
Slimnīcas ID:
Vārds:
Uzvārds:
DOB:
S/N:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

DATI, KAS OBLIGĀTI JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA INFŪZIJAS MAISS
--

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Aucatzyl 410 × 10⁶ šūnu dispersija infūzijām
obecabtagene autoleucel (CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas)
Intravenozai lietošanai

2. IEVADĪŠANAS METODE

Izvelciet norādīto tilpumu, izmantojot šļirci (10 × 10⁶ maisa konfigurācija).

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Pirms lietošanas izlasiet infūzijas izlaides sertifikātu.
NELIETOT leikocītus aizturošu filtru.
NEAPSTAROT.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS, NODOŠANAS UN ZĀĻU KODS
--

Aph ID:
COI ID:
Slimnīcas ID:
Vārds:
Uzvārds:
DOB:
S/N:

5. SATURS PĒC SVARA, TILPUMA VAI VIENĪBU DAUDZUMA
--

10 × 10⁶ maisa konfigurācija.
10 ml katrā maisā.
Satur: ≤ 100 × 10⁶ CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas.

100 × 10⁶ maisa konfigurācija.
10–20 ml katrā maisā.
Satur: ≤ 100 × 10⁶ CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas.
Deva var būt suspendēta vienā vai vairākos infūzijas maisos.

100 × 10⁶ maisa konfigurācija.
30–70 ml katrā maisā.
Satur: 100 × 10⁶ CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas.

300 × 10⁶ maisa konfigurācija.
30–70 ml katrā maisā.
Satur: ≤ 300 × 10⁶ CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas.

Deva var būt suspendēta vienā vai vairākos infūzijas maisos.

6. CITS

STOP. Pārbaudiet pacienta ID.

Tikai autologai lietošanai.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA IZLAIDES INFŪZIJAS SERTIFIKĀTĀ (*RfIC*), KAS IEKĻAUTS KATRĀ SŪTĪJUMĀ VIENAM PACIENTAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aucatzyl 410 × 10⁶ šūnu dispersija infūzijām
obecabtagene autoleucel (CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Autologas bagātinātas cilvēka *ex vivo* transducētas T šūnas, izmantojot anti-CD19 himērisku antigēna receptoru (CAR) ekspresējošu lentivirālu vektoru.

3. SATURS PĒC SVARA, TILPUMA VAI VIENĪBU DAUDZUMA UN ZĀĻU DEVA

Mērķa deva	410 × 10 ⁶ CD19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas
------------	---

Maisa konfigurācija: 10 × 10 ⁶ CD19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas (zils maiss)		
DP maisa sērijas numurs		
Maisu skaits 10 × 10 ⁶ devai	1	Maiss
Maisa tilpums	10	ml
CD19 CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu skaits maisā		× 10 ⁶
Ievadāmais tilpums caur šļirci 1 0 × 10 ⁶ CD19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas		ml

Maisa konfigurācija: 100 × 10 ⁶ CD19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas (oranžs maiss)		
DP maisa sērijas numurs(-i)		
Maisu skaits, kas nepieciešami 100 × 10 ⁶ devai		Maiss(-i)
Maisa tilpums		ml
CD19 CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu skaits katrā maisā		× 10 ⁶
Ievadāmais tilpums infūzijas veidā	Viss(-i) maiss(-i)	

Maisa konfigurācija: 300 × 10 ⁶ CD19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas (sarkans maiss)		
DP maisa sērijas numurs(-i)		
Maisu skaits, kas nepieciešami 300 × 10 ⁶ devai		Maiss(-i)
Maisa tilpums		ml
CD19 CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu skaits katrā maisā		× 10 ⁶
Ievadāmais tilpums infūzijas veidā	Viss(-i) maiss(-i)	

4. IEVADĪŠANAS METODE UN VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Intravenozai lietošanai.
STOP. Pārbaudiet pacienta ID.
NELIETOT leikocītus aizturošu filtru.
NEAPSTAROT.
Norādījumus par atbilstošo pacientam specifisko devu shēmu skatīt Devu grafika plānotājā.

5. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Saglabājiet šo dokumentu, lai tas būtu pieejams, gatavojoties Auctazyl ievadīšanai.
Tikai autologai lietošanai.
Ja rodas steidzami jautājumi, sazinieties ar Autolus pacientu plānošanas daļu pa tālruni
00800 0825 0829

6. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nosūtīt un uzglabāt šķidrā slāpekļa tvaika fāzē ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Izlietot 1 stundas laikā pēc atkausēšanas.
Neatdzesēt un nesasaldēt atkārtoti atkausētas zāles.

7. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Zāļu derīguma termiņš:

8. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles vai atkritumi jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

9. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Identitātes ķēdes (CoI) ID: CHG2344
Vienotais Eiropas kods:
Aferēzes identifikators:
Pacienta slimnīcas ID:
Pacienta vārds:
Pacienta vidējais iniciālis:
Pacienta uzvārds:
Dzimšanas datums:

10. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Vācija

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)
--

EU/1/25/1951/001

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Aucatzyl 410 × 10⁶ šūnu dispersija infūzijām obecabtagene autoleucel (CAR+ dzīvotspējīgas T šūnas)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts Jums izsniegs pacienta kartīti. Rūpīgi izlasiet to un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus.
- Vienmēr parādiet pacienta kartīti ārstam vai medmāsai, kad Jūs viņus satiekat vai ja dodaties uz slimnīcu.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai medmāsai.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Aucatzyl un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Aucatzyl ievadīšanas
3. Kā tiek ievadīts Aucatzyl
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Aucatzyl
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Aucatzyl un kādam nolūkam to lieto

Aucatzyl ir gēnu terapijas zāles, kas satur aktīvo vielu obekabtagēna autoleicelu. Šīs zāles ir īpaši izstrādātas Jums no Jūsu T šūnām. T šūnas ir balto asins šūnu veids, kas ir svarīgas, lai Jūsu imūnā sistēma (organisma aizsardzība) darbotos pareizi.

Aucatzyl ir pretvēža zāles, ko lieto pieaugušajiem, kuri sasnieguši 26 gadu vecumu, lai ārstētu B šūnu akūtu limfoblastisku leikoziju (B ALL), asins vēža veidu, kas ietekmē baltās asins šūnas kaulu smadzenēs, ko sauc par B limfoblastiem. To lieto, ja vēzis ir atgriezies (recidivējošs), vai stāvoklis nav uzlabojies līdzšinējās ārstēšanas laikā (refraktārs).

Aucatzyl aktīvā viela obekabtagēna autoleicels satur pacienta paša T šūnas, kas ir ģenētiski modificētas laboratorijā, lai tās izveidotu olbaltumvielu, ko sauc par himērisko antigēnu receptoru (CAR). CAR var piesaistīties citai olbaltumvielai uz vēža šūnu virsmas, ko sauc par CD19. Kad pacientam tiek ievadīta Aucatzyl infūzija (pilienu veidā), modificētās T šūnas piesaistās un nogalina vēža šūnas, tādējādi palīdzot attīrīt organismu no vēža.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Aucatzyl darbojas vai kāpēc šīs zāles Jums ir parakstītas, jautāiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Aucatzyl ievadīšanas

Jums nedrīkst ievadīt Aucatzyl šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret kādu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, konsultējieties ar ārstu;

- ja Jūs nevarat saņemt ārstēšanu, ko sauc par limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju, ko lieto, lai samazinātu balto asins šūnu skaitu asinīs (skatīt arī 3. punktu “Kā tiek ievadīts Aucatzyl”).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aucatzyl ir izgatavots no Jūsu pašu baltajām asins šūnām, un to drīkst dot tikai Jums (autologa lietošana).

Ar Aucatzyl ārstētiem pacientiem var attīstīties jauni vēži. Ir ziņojumi par pacientiem, kuriem T šūnu vēzis attīstās pēc ārstēšanas ar līdzīgām zālēm. Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas jauns dziedzeris (limfmezglu) pietūkums vai izmaiņas ādā, piemēram, jauni izsitumi vai sacietējumi.

Analīzes un izmeklējumi

Pirms Jums tiek ievadīts Aucatzyl

Ārsts veiks izmeklējumus, lai izlemtu, kā Jums jāievada Aucatzyl, kā arī, vai Jums nepieciešamas papildu zāles (skatīt arī 3. punktu “Kā tiek ievadīts Aucatzyl”). Pamatojoties uz analīžu rezultātiem, ārsts var atlikt vai mainīt Jūsu plānoto ārstēšanu ar Aucatzyl.

Ārsts Jums veiks turpmāk minētās analīzes un izmeklējumus:

- pārbaudīs, vai Jums nav plaušu, sirds, aknu vai nieru darbības traucējumu;
- meklēs infekcijas pazīmes; jebkura infekcija tiks ārstēta pirms Aucatzyl ievadīšanas;
- ja pēdējo 3 mēnešu laikā Jums ir veikta cilmes šūnu transplantācija (procedūra, kurā pacienta kaulu smadzenes tiek aizstātas, lai veidotos jaunas kaulu smadzenes), pārbaudīs, vai nav parādījušās transplantāta atgrūšanas slimības (GvHD) pazīmes un simptomi. GvHD rodas, kad transplantētās šūnas uzbrūk Jūsu organismam, izraisot tādus simptomus kā izsitumi, slikta dūša, vemšana, caureja un asiņainas fekāles;
- pārbaudīs, vai Jums nav vai nav bijušas slimības, kas ietekmē centrālo nervu sistēmu. Tas ietver tādas slimības kā epilepsija, insults, smagi smadzeņu bojājumi vai garīgas slimības pēdējo 3 mēnešu laikā;
- pārbaudīs, vai vēzis nepasliktinās. Vēža pasliktināšanās simptomi var būt drudzis, slikta pašsajūta, smaganu asiņošana un zilumi;
- pārbaudīs, vai vēzis nav izplatījies uz smadzenēm;
- pārbaudīs, vai Jūsu asinīs nav urīnskābes un cik daudz vēža šūnu ir Jūsu asinīs. Tas parādīs, vai Jums var rasties stāvoklis, ko sauc par audzēja līzes sindromu. Jums var nozīmēt zāles, lai palīdzētu novērst šo stāvokli;
- pārbaudīs, vai nav B hepatīta, C hepatīta vai HIV infekcijas. Pirms Aucatzyl lietošanas Jums var būt jāsaņem ārstēšana jebkurai no šīm infekcijām;
- pārbaudīs, vai Jums nav veikta vakcinācija pēdējo 6 nedēļu laikā vai arī plānojat to veikt tuvāko mēnešu laikā.

Pastāstiet ārstam vai medmāsai pirms Aucatzyl lietošanas, ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums, vai arī neesat pārliecināts.

Pēc tam, kad būsiet saņēmis Aucatzyl

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai medmāsai vai nekavējoties vērsieties pēc neatliekamās palīdzības, ja Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- drudzis un drebuļi, zems asinsspiediens un zems skābekļa līmenis asinīs, kas var izraisīt tādus simptomus kā ātra vai nevienmērīga sirdsdarbība un elpas trūkums. Tās var būt nopietna traucējuma, ko sauc par citokīnu atbrīvošanās sindromu (CRS), pazīmes. Citus CRS simptomus skatīt 4. punktā;

- samaņas zudums vai apziņas līmeņa pazemināšanās, piespiedu trīce (tremors), krampji, apgrūtināta runa, neskaidra runa un grūtības saprast runu. Tās var būt nopietnu nervu sistēmas traucējumu, ko sauc par imūnās sistēmas efektoršūnu saistītas neirotoksicitātes sindromu (ICANS), pazīmes;
- karstuma sajūta, drudzis, drebuļi vai drebēšana, iekaisis kakls vai čūlas mutē. Tās var būt infekcijas pazīmes, kuras var izraisīt zems balto asins šūnu, ko sauc par neitrofiliem leukocītiem, līmenis;
- ļoti liels nogurums, vājums un elpas trūkums. Tās var būt zema eritrocītu līmeņa (anēmijas) pazīmes;
- asiņošana vai vieglāka zilumu veidošanās. Tās var būt zema trombocītu līmeņa pazīmes, kas ir asins komponenti, kas palīdz asinīm sarecēt (trombocitopēnija).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts), konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

Lai samazinātu iepriekš minētos riskus, Jūs kontrolēs, vai Jums nerodas blakusparādības katru dienu 14 dienas pēc pirmās infūzijas. Ārsts izlems, cik bieži Jūs kontrolēs pēc pirmajām 14 dienām, un turpinās kontrolēt vismaz 4 nedēļas pēc tam. Ārstam var būt nepieciešams ievadīt papildu zāles, lai kontrolētu blakusparādības, piemēram, glikokortikosteroīdus, tocilizumabu un/vai antibiotikas.

Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asins ainu, jo asins šūnu skaits var samazināties vai, ja jau ir mazs, asins šūnu skaits var palikt mazs.

Jums jāpaliek ārstēšanas centra, kurā Aucatzyl tika ievadīts, tuvumā (2 stundu brauciena attālumā) vismaz 4 nedēļas. Skatīt 3. punktu.

Jūs lūgs reģistrēties ilgtermiņa novērošanas pētījumā vai reģistrā, lai labāk izprastu Aucatzyl ilgtermiņa ietekmi.

Neziedojiet asinis, orgānus, audus vai šūnas transplantācijai.

Bērni un pusaudži

Aucatzyl nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Aucatzyl

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši pastāstiet ārstam vai medmāsai pirms Aucatzyl ievadīšanas, ja:

- Jūs lietojat jebkādas zāles, kuras vājina imūno sistēmu, piemēram, kortikosteroīdus, jo šīs zāles var traucēt Aucatzyl iedarbību;
- Jūs iepriekš esat saņēmis ārstēšanu, kas vērsta uz CD19 olbaltumvielu.

Vakcinācijas

Jums nedrīkst ievadīt noteiktas vakcīnas, ko sauc par dzīvām vakcīnām:

- 6 nedēļu laikā pirms īsa ķīmijterapijas kursa (saukta par limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju), lai sagatavotu organismu ārstēšanai ar Aucatzyl;
- ārstēšanas ar Aucatzyl laikā;
- pēc ārstēšanas, kamēr imūnā sistēma atjaunojas.

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir nepieciešama vakcinācija.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Tas ir tāpēc, ka Aucatzyl ietekme uz grūtniecēm vai sievietēm, kas baro bērnu ar krūti, nav zināma, un tas var kaitēt nedzimušajam bērnam vai Jūsu bērnam, kas tiek barots ar krūti.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums veiks grūtniecības testu. Aucatzyl drīkst ievadīt tikai tad, ja rezultāts liecina, ka Jums nav iestājusies grūtniecība. Ārstēšanas laikā ar Aucatzyl Jums jālieto kontracepcija. Ja Jums ir iestājusies grūtniecība vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība pēc ārstēšanas ar Aucatzyl, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana, instrumentu lietošana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekli, nelietojiet instrumentus vai neapkalpoiet mehānismus un nepiedalieties aktivitātēs, kurās nepieciešama modrība, vismaz 8 nedēļas pēc infūzijas. Aucatzyl var izraisīt tādas traucējumus kā izmaiņā vai samazināta apziņa, apjukums un krampji (lēkmes). Skatīt 4. punktu “Iespējamās blakusparādības”.

Aucatzyl satur nātriju, kāliju un dimetilsulfoksīdu (DMSO)

Šīs zāles satur 1131 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) kopējā devā. Tas ir līdzvērtīgi 57 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur 39 mg kālija katrā devā. Jāievēro pacientiem ar samazinātu nieru funkciju vai pacientiem ar kontrolētu kālija diētu.

Aucatzyl satur arī DMSO, kas var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas.

3. Kā tiek ievadīts Aucatzyl

Jūsu asins šūnu nodošana, lai pagatavotu Aucatzyl

Aucatzyl ir izgatavots no Jūsu paša baltajām asins šūnām.

- Ārsts paņems Jūsu asinis, izmantojot caurulīti (katetru), kas ievietota Jūsu vēnā.
- Daļa no Jūsu baltajām asins šūnām tiks atdalītas no Jūsu asinīm, un pārējās asinis tiks atgrieztas Jūsu organismā. To sauc par “leikofēzi”, un tā var ilgt no 3 līdz 6 stundām.
- Jūsu baltās asins šūnas tiek izmantotas, lai pagatavotu Aucatzyl tieši Jums. Tas var ilgt aptuveni 21 dienu.

Citas zāles, kuras lietojat pirms Aucatzyl

- No 6. dienas līdz 3. dienai pirms Aucatzyl ievadīšanas Jums tiks dota tāda veida ārstēšana, ko sauc par limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju. Tas ļaus modificētajām Aucatzyl T šūnām vairoties Jūsu organismā pēc tam, kad Jums būs ievadīts Aucatzyl. Ārstēšanu ar Aucatzyl var atlikt atkarībā no tā, kāda būs Jūsu atbildes reakcija uz ķīmijterapiju.
- Pirms limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas uzsākšanas ir jāveic kaulu smadzeņu novērtējums, lai noteiktu Aucatzyl daudzumu, kas jāievada pirmajā un otrajā infūzijā.
- Aptuveni 30 minūtes pirms Aucatzyl lietošanas Jūs saņemsiet paracetamolu un difenhidramīnu (pretalerģisks līdzeklis). Tas nepieciešams, lai palīdzētu novērst ar infūziju saistītas reakcijas un drudzi.

Kā tiek ievadīts Aucatzyl

Aucatzyl Jums ievadīs kvalificētā ārstēšanas centrā ārsts, kuram ir pieredze šo zāļu lietošanā.

- Ārsts pārbaudīs, vai Aucatzyl tika sagatavots no Jūsu asinīm, pārbaudot, vai pacienta identifikācijas informācija uz Aucatzyl infūzijas maisa atbilst Jūsu informācijai.
- Aucatzyl ievada infūzijas (pilienu) veidā vēnā.
- Aucatzyl Jums ievadīs ar 2 infūzijām ar aptuveni 9 dienu intervālu, lai sasniegtu kopējo mērķa devu. Pirmā infūzija ilgs ne vairāk kā 10 minūtes. Ja novērojat jebkādas blakusparādības, lūdzu, nekavējoties informējiet ārstu. Otrā infūzija parasti ilgs mazāk nekā vienu stundu.
- Pirmajā un otrajā infūzijā ievadītais Aucatzyl daudzums būs atkarīgs no Jūsu leikozes stadijas. Obekabtagēna autoleicela deva, kas ievadīta pirmajā un otrajā infūzijā, tiek pielāgota, pamatojoties uz Jūsu leikozes smagumu. Tomēr kopējā mērķa deva paliek nemainīga neatkarīgi no tā, cik progresējoša ir Jūsu leikoze.

Ja Jums ir šaubas par to, kā Aucatzyl Jums tiek ievadīts, jautājiet ārstam vai medmāsai.

Pēc pirmās Aucatzyl devas ievadišanas

- Palieciet ārstēšanas centra, kurā Aucatzyl tika ievadīts, tuvumā (2 stundu brauciena attālumā) vismaz 4 nedēļas.
- Jūs katru dienu kontrolēs 14 dienas pēc pirmās infūzijas, lai ārsts varētu pārbaudīt, vai ārstēšana darbojas un, ja nepieciešams, palīdzēt Jums ar jebkādam blakusparādībām, piemēram, CRS, ICANS vai infekcijām (skatīt 2. punktu “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).
- Ārsts novērtēs, vai Jūsu otrā Aucatzyl deva tiks turpināta, kā plānots. Ja Jums būs nopietni simptomi, otro devu var atlikt vai ārstēšanu var pārtraukt. Pēc otrās devas Jūs arī būs jākontrolē katru dienu 14 dienas pēc infūzijas, vai nerodas iespējamās blakusparādības, kā pirmajā infūzijā.

Ja esat izlaidis vizīti

Ja izlaidāt vizīti, pēc iespējas ātrāk sazinieties ar ārstu vai slimnīcu, lai pārplānotu vizīti.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Aucatzyl var izraisīt blakusparādības, kuras var būt nopietnas vai dzīvībai bīstamas. **Nekavējoties pastāstiet ārstam**, ja pēc Aucatzyl infūzijas Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām:

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Drudzis un drebuļi, zems asinsspiediens, zems skābekļa līmenis asinīs, kas var izraisīt tādas simptomus kā ātra vai nevienmērīga sirdsdarbība un elpas trūkums. Tās var būt nopietna traucējuma, ko sauc par citokīnu atbrīvošanās sindromu (CRS), pazīmes. Citi citokīna izdalīšanās sindroma simptomi ir slikta dūša, vemšana, caureja, nogurums, muskuļu sāpes, locītavu sāpes, pietūkums, galvassāpes, sirds, plaušu un nieru mazspēja un aknu bojājumi.
- Samaņas zudums vai apziņas līmeņa pazemināšanās, piespiedu trīce (tremors), krampji, apgrūtināta runa, neskaidra runa un grūtības saprast runu. Tās var būt nopietnu nervu sistēmas traucējumu, ko sauc par imūnās sistēmas efektoršūnu saistītas neirotoksicitātes sindromu (ICANS), pazīmes.
- Karstuma sajūta, drudzis, drebuļi vai drebēšana, čūlas mutē vai iekaisis kakls. Tās var būt infekcijas pazīmes.
- Ļoti liels nogurums, vājums un elpas trūkums. Tās var būt zema eritrocītu līmeņa (anēmijas) pazīmes.

- Patoloģiski zems neitrofilo leukocītu, balto asins šūnu veida, līmenis (neitropēnija), kas var paaugstināt infekcijas risku.
- asiņošana vai vieglāka zilumu veidošanās. Tās var būt zema trombocītu līmeņa pazīmes, kas ir asins komponenti, kas palīdz asinīm sarecēt (trombocitopēnija).

Ja pēc Aucatzyl lietošanas Jums rodas kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām, **nekavējoties vērsieties pēc medicīniskās palīdzības.**

Citas iespējamās blakusparādības

Citas blakusparādības ir uzskaitītas zemāk. Ja šīs blakusparādības kļūst smagas vai nopietnas, vai Jums ir bažas par tām, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:

- mazs leukocītu skaits (leikopēnija);
- zems limfocītu, balto asins šūnu veida, līmenis (limfopēnija);
- neitropēnija ar drudzi (febrila neitropēnija);
- slikta dūša (nelabums);
- aizcietējums;
- caureja;
- sāpes vēderā;
- vemšana;
- galvassāpes;
- patoloģiska smadzeņu darbība (encefalopātija);
- reibonis;
- drudzis (pireksija);
- ātra sirdsdarbība (tahikardija);
- zems asinsspiediens (hipotensija);
- asiņošana (hemorāģija);
- sāpes
- nogurums;
- pietūkums (tūska);
- klepus;
- samazināta ēstgriba;
- locītavu sāpes (muskuļu un skeleta sāpes);
- izsitumi;
- sēnīšu infekcija;
- ķermeņa masas zudums;
- asins recēšanas traucējumi (koagulopātija);
- augsts feritīna, olbaltumvielas, kas organismā uzglabā dzelzi, līmenis serumā (hiperferitinēmija);
- aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās asins analīzēs.

Bieži: var ietekmēt ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem:

- drebuļi;
- balto asins šūnu uzkrāšanās, kas bojā orgānus, tai skaitā kaulu smadzenes, aknas un liesu, un iznīcina citas asins šūnas (hemofogocītu limfohistiocitoze);
- zems imūnglobulīnu (antivielu) līmenis asinīs, kas izraisa augstu infekcijas risku (hipogammaglobulinēmija);
- mutes gļotādas iekaisums (stomatīts);
- neregulāra sirdsdarbība (aritmija);
- sirds mazspēja;

- ar infūziju saistīta reakcija, tai skaitā tādi simptomi kā drudzis, drebuļi, izsitumi vai apgrūtināta elpošana;
- nekontrolētas trīces vai kratīšanas kustības vienā vai vairākās ķermeņa daļās (trīce);
- apjukums (delīrijs).

Pacientiem, kuri lieto citas CAR T zāles, ziņots par jaunu vēža veidu attīstību, kas sākas T šūnās (T šūnu izcelsmes sekundārs ļaundabīgs audzējs).

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kāda no iepriekš minētajām blakusparādībām. Ja šīs blakusparādības kļūst smagas vai nopietnas, vai Jums ir bažas par tām, nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Aucatzyl

Tālāk norādītā informācija paredzēta tikai ārstiem.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz infūzijas maisa marķējuma pēc “EXP”.

Uzglabāt un transportēt sasaldētu šķidrā slāpekļa tvaika fāzē $\leq -150\text{ °C}$. Neatkausējiet zāles, kamēr tās nav gatavas lietošanai. Derīguma termiņš pēc atkausēšanas: 1 stunda.

Nesasaldēt atkārtoti.

Nelietot šīs zāles, ja infūzijas maiss ir bojāts vai tam ir noplūde.

Attiecībā uz neizmantotajām zālēm vai izlietotajiem materiāliem jāievēro vietējās vadlīnijas par rīcību ar no cilvēka iegūtiem materiāliem.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Aucatzyl satur

Aktīvā viela ir obekabtagēna autoleicels. Šīs zāles ir iepakotas 3 vai vairākos infūzijas maisos, kas kopā satur mērķa 410×10^6 anti-CD19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas, lai nodrošinātu dalītu dozēšanas shēmu.

Citas sastāvdaļas ir dinātrijs edetāts, dimetilsulfoksīds (DMSO), cilvēka albumīna šķīdums un fosfāta buferēts fizioloģiskais šķīdums (PBS), kas sastāv no kālija dihidrogēnfosfāta, nātrijs hlorīda, nātrijs hidrogēnfosfāta, kālija hlorīda un ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu, Aucatzyl satur nātriju, kāliju un dimetilsulfoksīdu (DMSO).

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas.

Aucatzyl ārējais izskats un iepakojums

Aucatzyl ir bezkrāsaina līdz gaiši dzeltena, ļoti opalescējoša dispersija infūzijām. Tas tiek piegādāts 3 vai vairākos infūzijas maisos, kas atsevišķi apvalkoti un ievietoti metāla kasetē. Metāla kasetes tiek iepakotas ModPak, kas tiek transportēts kriokonteinērā.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Vācija

Tālrunis: 00800 0825 0829 (bezmaksas, šis numurs ir derīgs visās ES valstīs)

Ražotājs

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65 451 Kelsterbach
Vācija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumu”.

Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<https://www.ema.europa.eu>.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem (skatīt zāļu apraksta 6.6. apakšpunktu).

Aucatzyl ir paredzēts autologai lietošanai.

Ārstēšana sastāv no dalītas infūziju devas, kas satur CD19 CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T šūnu dispersiju 3 vai vairākos infūzijas maisos.

Aucatzyl mērķa deva ir 410×10^6 CD19 CAR pozitīvas dzīvotspējīgas T šūnas, kas piegādātas 3 vai vairākos infūzijas maisos.

Ārstēšanas shēma sastāv no dalītas devas infūzijai, kas jāievada 1. un 10. dienā (± 2 dienas).

- Devu shēma tiks noteikta pēc audzēja sloga, ko novērtē ar blastu īpatsvaru kaulu smadzeņu paraugā, kas iegūts 7 dienu laikā pirms limfocītu skaitu samazinošas terapijas sākuma (skatīt zemāk punktu — “Kaulu smadzeņu novērtējums”).
- Papildus skatīt infūzijas izlaides sertifikāta (RfIC) un Devu grafika plānotāja informāciju par faktisko ievadāmo šūnu skaitu un infūzijas tilpumiem un atbilstošas devu shēmas izvēli.

Pirms limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas shēmas uzsākšanas jāapstiprina Aucatzyl pieejamība (skatīt Zāļu apraksta 4.4. apakšpunktu). Ražošanas laiks (laiks no leikofērēzes saņemšanas līdz zāļu sertifikācijai) ir aptuveni 20 (diapazons: 17–43) dienas.

Pirms limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas un Aucatzyl ievadīšanas pacienti ir klīniski atkārtoti jānovērtē, lai nodrošinātu, ka pacients ir piemērots terapijai.

Aucatzyl saņemšana un uzglabāšana:

- Aucatzyl tiek piegādāts tieši šūnu terapijas laboratorijai, kas saistīta ar infūzijas centru, tvaika fāzes šķidrā slāpekļa kriokonteinērā (≤ -150 °C).
- Pacienta identitātei jāatbilst pacienta identifikatoriem uz Aucatzyl RfIC un infūzijas maisa etiķetes.
- **Pacienta identitāti uz infūzijas maisiem ir jāapstiprina ar pacienta identifikatoriem uz kriokonteinēra, skatīt 1. attēlu.** Ja pastāv neatbilstības starp marķējumu un pacienta identifikatoriem, jāsazinās ar Autolus pa tālruni 00800 0825 0829.
- Infūzijas maiss(-i) jāglabā metāla kasetē(-ēs), Aucatzyl jāpārvieto uz ārstēšanas centra šķidrā slāpekļa tvaika fāzes kontrolētas piekļuves uzglabāšanas vietu ≤ -150 °C temperatūrā (līdz brīdim, kad tas ir gatavs atkausēšanai un ievadīšanai).
- **Lai izvairītos no priekšlaicīgas zāļu atkausēšanas, laiks ārpus šķidrā slāpekļa tvaika fāzes vides jāsamazina līdz absolūtam minimumam (ieteicams nepārsniegt 90 sekundes).**

Ievadīšana

Lai samazinātu dozēšanas kļūdas, ir stingri jāievēro norādījumus par ievadīšanu.

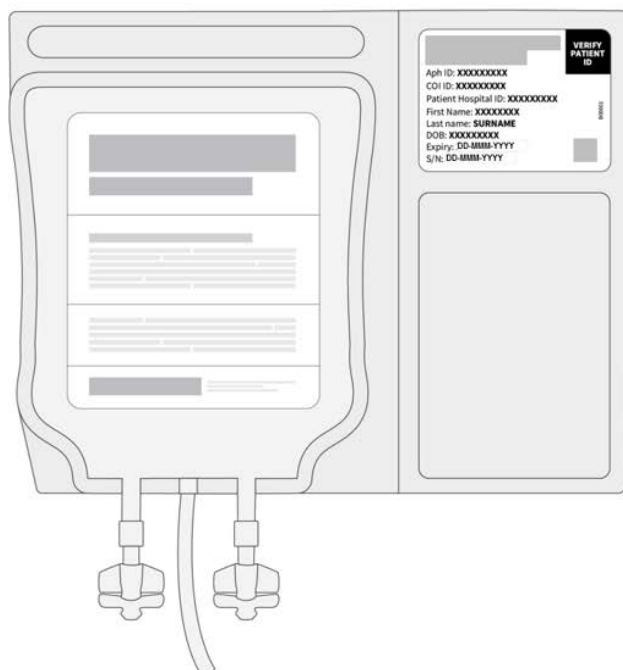
Aucatzyl ir paredzēts tikai autologai lietošanai. Pacienta identitātei jāatbilst pacienta identifikatoriem uz Aucatzyl infūzijas maisa. Aucatzyl infūziju nedrīkst ievadīt, ja informācija uz pacienta specifiskā marķējuma neatbilst paredzētajam pacientam.

Pacienta sagatavošana Aucatzyl infūzijai

Kaulu smadzeņu novērtējums

Kaulu smadzeņu novērtējumam jābūt pieejamam no biopsijas un/vai aspirāta parauga, kas iegūts 7 dienu laikā pirms limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas uzsākšanas. Kaulu smadzeņu novērtējums tiks izmantots, lai noteiktu Aucatzyl devu shēmu: augsta audzēja sloga shēma, ja blastu īpatsvars ir > 20 %, vai zema audzēja sloga shēma, ja blastu īpatsvars ir ≤ 20 %, skatīt 2. attēlu.

1. attēls. Pacienta specifiskie identifikatori



Pacienta specifiskais identifikators:

Aferēzes ID
Identifikācijas ID ķēde
Pacienta slimnīcas ID
Pacienta vārds, uzvārds
Pacienta dzimšanas datums

Ja kaulu smadzeņu novērtējuma rezultāti ir nepārliciecināmi:

- atkārtoti jāpaņem biopsija vai aspirāts (bet tikai vienu reizi). Atkārtotu biopsiju vai aspirātu drīkst paņemt tikai pirms limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas;
- ja rezultāti joprojām ir nepārliciecināmi, jāturpina ar augsta audzēja sloga shēmu (t. i., 10×10^6 devas ievadīšanu 1. dienā) saskaņā ar Auczyl audzēja sloga pielāgoto dalītās devas shēmu.

2. attēls. Audzēja slogam pielāgota dalīto devu shēma

Augsta audzēja sloga devu shēma

(Blasti kaulu smadzenēs $> 20\%$ vai nepārliciecināmi)

1. diena	10. diena (± 2 dienas)
10×10^6 deva, kas ievadīta ar <i>šļirci</i> ,*	100×10^6 deva, kas ievadīta ar <i>maisa infūziju</i> , ⁺ un 300×10^6 deva, kas ievadīta ar <i>maisa infūziju</i> ⁺

Zema audzēja sloga devu shēma

(Blasti kaulu smadzenēs $\leq 20\%$)

1. diena	10. diena (± 2 dienas)
100×10^6 deva, kas ievadīta ar <i>maisa infūziju</i> ⁺	10×10^6 deva, kas ievadīta ar <i>šļirci</i> ,* un 300×10^6 deva, kas ievadīta ar <i>maisa infūziju</i> ⁺

* Precīzu tilpumu, kas jāievada ar šļirci, skatīt RfIC. 10×10^6 CD19 CAR pozitīva dzīvotspējīga T šūnu maisa konfigurācija parasti satur virstilpumu, un ir svarīgi izvilkt tikai norādīto tilpumu.

⁺ 100×10^6 un 300×10^6 devas tiks suspendētas vienā vai vairākos infūzijas maisos.

Pārejas terapija

Lai samazinātu audzēja slogu vai stabilizētu slimību, pirms infūzijas var apsvērt pārejas terapiju saskaņā ar parakstītāja izvēli.

Iepriekšēja ārstēšana (limfocītu skaitu samazinoša ķīmijterapija)

- Pirms limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas uzsākšanas jāapstiprina Aucatzyl pieejamība. Ražošanas laiks (laiks no leikofērēzes saņemšanas līdz zāļu sertifikācijai) ir aptuveni 20 (diapazons: 17–43) dienas.
- Pirms Aucatzyl infūzijas jāievada limfocītu skaitu samazinošo ķīmijterapijas shēma: fludarabīns (FLU) 30 mg/m²/dienā intravenozi un ciklofosfamīds (CY) 500 mg/m²/dienā intravenozi. FLU un CY tiks ievadīti kopā 2 dienas un trešajā un ceturtajā dienā tikai fludarabīns (kopējā deva: FLU 120 mg/m²; CY 1000 mg/m²). Informāciju par ciklofosfamīda un fludarabīna devas izmaiņām skatīt attiecīgajos ciklofosfamīda un fludarabīna zāļu aprakstos.
- Atkārtota ārstēšana ar limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju pacientiem, kuri nevarēja saņemt Aucatzyl devu 1. dienā, kā plānots, var tikt apsvērta, ja Aucatzyl deva aizkavējas ilgāk par 10 dienām. Limfocītu skaitu samazinošo ķīmijterapiju nedrīkst atkārtot pēc pirmās Aucatzyl devas ievadīšanas. Aucatzyl ievada infūzijas veidā 3 dienas ($\pm$ 1 diena) pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas pabeigšanas (1. diena), pieļaujot vismaz 48 stundu zāļu izvadīšanas periodu.

Dažām riska pacientu grupām ārstēšana ar Aucatzyl uz laiku jāatliek. Atkārtota ārstēšana ar limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju pacientiem, kuri nevarēja saņemt Aucatzyl devu 1. dienā, kā plānots, var tikt apsvērta, ja Aucatzyl deva aizkavējas ilgāk par 10 dienām. Lai kontrolētu toksicitāti, var būt nepieciešama otras dalītās devas aizkavēšana.

Premedikācija

- Lai samazinātu infūzijas reakcijas risku, pirms Aucatzyl infūzijas jāveic premedikācija ar paracetamolu (1000 mg iekšķīgi) un difenhidramīnu no 12,5 līdz 25 mg intravenozi vai iekšķīgi (vai līdzvērtīgām zālēm). Sistēmisko kortikosteroīdu profilaktiska lietošana nav ieteicama.

Aucatzyl sagatavošana

Pirms ievadīšanas ir jāapstiprina, ka pacienta identitāte atbilst unikālajai pacienta informācijai uz Aucatzyl infūzijas maisa un RfIC, kas uzrādīta Autolus plānošanas portālā, RfIC tiks nodrošināts arī kriokonteinerā. Par kopējo ievadāmo Aucatzyl infūzijas maisu skaits jāpārliedz arī pacienta specifiskajā informācijā RfIC.

Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Aucatzyl iestādē ir jātransportē slēgtos, triecienizturīgos, hermētiskos konteineros.

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kuri rīkojas ar Aucatzyl, jāveic attiecīgi piesardzības pasākumi (jālieto cimdi, aizsargapģērbs un acu aizsardzība), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesšanas.

Sagatavošana pirms ievadīšanas

- Infūzijas maiss(-i) jāglabā metāla kasetē(-ēs), Aucatzyl jāpārvieto uz ārstēšanas centra šķidrā slāpekļa tvaika fāzes kontrolētas piekļuves uzglabāšanas vietu ≤ -150 °C temperatūrā (līdz brīdim, kad tas ir gatavs atkausēšanai un ievadīšanai).
- **Lai izvairītos no priekšlaicīgas zāļu atkausēšanas, laiks ārpus šķidrā slāpekļa tvaika fāzes vides jāsamazina līdz absolūtam minimumam (ieteicams nepārsniegt 90 sekundes).**

Plānošana pirms Aucatzyl sagatavošanas

Kriokonteinērā un Plānošanas portālā tiks nodrošināts pacientam sērijas specifiskais RfIC un Devu grafika plānotājs

Jāapstiprina, ka pacienta identifikatori RfIC un uz infūzijas maisiem atbilst, skatīt 1. attēlu.

1. Jāpārliecinās, ka ir pieejami pacienta kaulu smadzeņu novērtējuma rezultāti (skatīt Zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu “Kaulu smadzeņu novērtējums”).

PIEZĪME. Pacienta kaulu smadzeņu blastu novērtējuma rezultāti tiks izmantoti, lai izvēlētos atbilstošu devu shēmu: augsta audzēja sloga devu shēmu, ja blastu īpatsvars ir $> 20 \%$ vai nepārliecinošs, vai zema audzēja sloga devu shēmu, ja blastu īpatsvars ir $\leq 20 \%$, skatīt 2. attēlu.

2. Aucatzyl Devu grafika plānotājs, kas piegādāts kopā ar RfIC, palīdz noteikt atbilstošu devu shēmu, kas jāievada 1. dienā (3 dienas $[\pm 1 \text{ diena}]$ pēc limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas pabeigšanas) un 10. dienā (± 2 dienas). Devu grafika plānotājā jāieraksta šādu informāciju:
 - a. blastu īpatsvars no pacienta kaulu smadzeņu novērtējuma;
 - b. Aucatzyl maisa sērijas numurs(-i); maisa veida skaits, kas nepieciešams katrai devai; un norādītais tilpums ievadīšanai ar šļirci (10×10^6 devai), kas norādīta RfIC.
3. Aucatzyl Devu grafika plānotāja aizpildīšana sniegs norādes ārstējošajam ārstam par maisu skaitu un nepieciešamo devu, un Aucatzyl sagatavošanu 1. un 10. dienas (± 2 dienas) devai. RfIC sniedz vairāk informācijas un atrodas kriokonteinera vāka iekšpusē.

Pārņemšana un atkausēšana

- Izmantojot aizpildīto Devu grafika plānotāju, no ārstēšanas centra tvaika fāzes šķidrā slāpekļa uzglabāšanas vietas uz piemērotu pārņemšanas konteineru (t. i., tvaika fāzes šķidrā slāpekļa kriokonteineru, uzturot temperatūru $\leq -150 \text{ }^{\circ}\text{C}$) transportēšanai uz maisa atkausēšanas vietu jāpārvieto TIKAI kasete(-es)/infūzijas maiss(-s), kas nepieciešami dotajā devas ievadīšanas dienā.
- Nepieciešamās kasetes jāpārnes pa vienai, apstiprinot Aucatzyl maisa sērijas numurus un pacienta identifikatorus uz katra infūzijas maisa etiķetes, skatīt 1. attēlu.
- **Lai izvairītos no priekšlaicīgas zāļu atkausēšanas, laiks ārpus šķidrā slāpekļa tvaika fāzes vides jāsamazina līdz absolūtam minimumam (ieteicams nepārsniegt 90 sekundes).**
- Ja dotajā devas ievadīšanas dienā ir nepieciešams vairāk nekā viens infūzijas maiss, vienlaicīgi atkausējiet vienu infūzijas maisu. NEDRĪKST izņemt nākamos maisus no tvaika fāzes šķidrā slāpekļa uzglabāšanas vietas ($\leq 150 \text{ }^{\circ}\text{C}$), kamēr iepriekšējā maisa infūzija nav pabeigta.
- Aucatzyl infūzijas maiss jāatstāj tā apvalkā, jāatkausē $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā, izmantojot ūdens vannu vai sausās atkausēšanas ierīci, līdz maisā nav redzami sasaluši sabiezējumi. Katrs maiss ir maigi jāmasē, līdz šūnas tikko atkusušas. Katra infūzijas maisa atkausēšana aizņem no 2 līdz 8 minūtēm. Jāizņem no ūdens vannas vai atkausēšanas ierīces uzreiz pēc atkausēšanas pabeigšanas. Infūzijas maiss uzmanīgi jāizņem no apvalka, ievērojot piesardzību, lai nesabojātu maisu un pieslēgvietas.
- Uzmanīgi jāsaļauc maisa saturs, lai izkliedētu šūnu materiāla sabiezējumus, un nekavējoties jāievada to pacientam.
- Atkausētās zāles nedrīkst atkārtoti sasaldēt vai uzglabāt ledusskapī.

Norādījumi par infūziju

Aucatzyl ir paredzēts tikai autologai un intravenozai lietošanai. Informāciju par tocilizumaba vai piemērotas alternatīvas anti-IL-6 terapijas (piemēram, siltuksimaba) premedikāciju un pieejamību skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā.

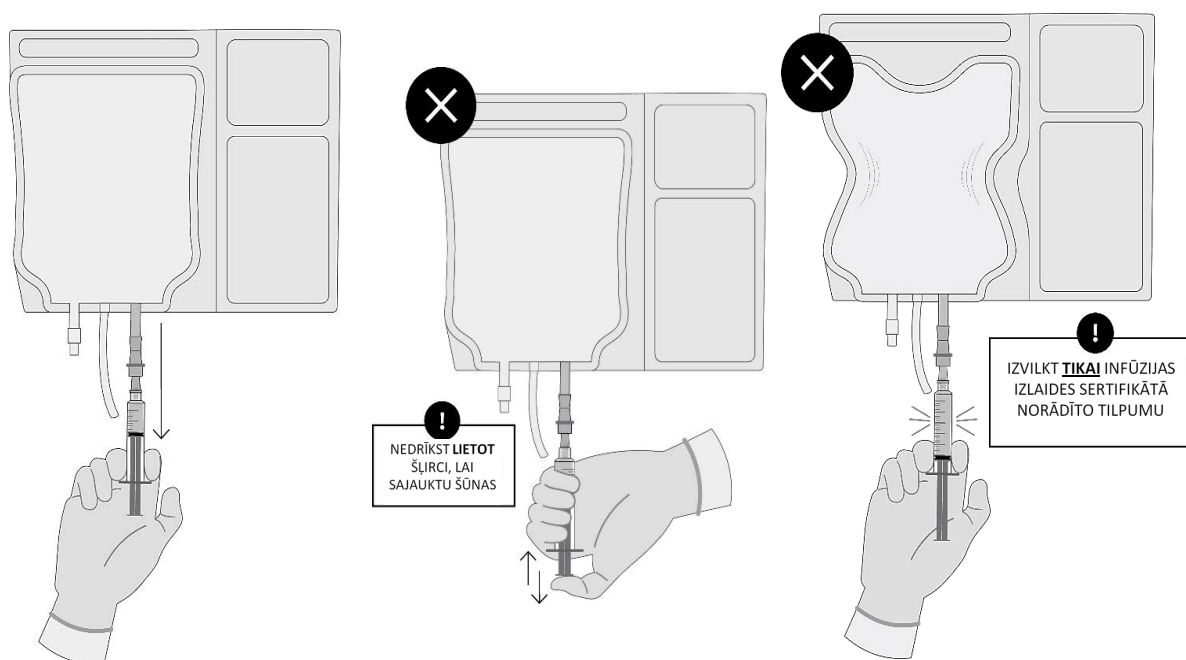
Pacienta identitātei jāatbilst pacienta identifikatoriem uz Aucatzyl infūzijas izlaides sertifikāta (RfIC) un infūzijas maisa.

Devas ievadīšana 10×10^6 CD19 CAR pozitīvām dzīvotspējīgām T šūnām (infūzija, pamatojoties uz šļirci)

10×10^6 šūnu deva jāievada ar šļirci, jo tas ir vienīgais veids, kā ievadīt RfIC norādīto tilpumu. 10×10^6 deva šļircē ir jāievelk šādi.

- Jāsagatavo un jāievada Aucatzyl, izmantojot aseptisku metodi.
- Viegli jā sajauc maisa saturs, lai izkliedētu šūnu materiāla sabiezējumus.
- **Ievadāmais tilpums 10×10^6 devai ir norādīts RfIC.**
- Jāizmanto mazākā nepieciešamā šļirce ar Luer-lock uzgali (1, 3, 5 vai 10 ml) ar Luer-lock maisa savienotājuzgali, lai izvilkto RfIC norādīto tilpumu.
 - o **NEDRĪKST LIETOT** leikocītus aizturošu filtru.
 - o **NEDRĪKST LIETOT** šļirci, lai sajauktu šūnas, skatīt 3. attēlu.

3. attēls. Šļirces infūzijas norādījumi 10×10^6 devai



- Pirms infūzijas jāuzpilda sistēma ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
- Kad Aucatzyl ir ievilkts šļircē, jāpārbauda tilpums un jāievada intravenozas infūzijas veidā (lēna ievadīšana aptuveni 0,5 ml/minūtē) caur centrālo venozo sistēmu (vai lielu perifēro venozo piekļuves sistēmu, kas piemērota asins produktiem).
- Jāpabeidz infūzija istabas temperatūrā 60 minūšu laikā pēc atkausēšanas un jāizskalo sistēma ar 60 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
- Neizmantotā Aucatzyl daļa jāizmet (saskaņā ar vietējām bioloģiskās drošības vadlīnijām).

Devas ievadīšana 100×10^6 un/vai 300×10^6 CD19 CAR pozitīvām dzīvotspējīgām T šūnām

- Skatīt RfIC šādu informāciju un Devu grafika plānotājā.
 - o Katrā infūzijas maisā esošais tilpums un kopējais CD19 CAR pozitīvo dzīvotspējīgo T šūnu skaits.
 - o Deva, kas jāievada dotajā dozēšanas dienā, un maisu skaits, kas nepieciešams, lai ievadītu norādīto CD19 CAR pozitīvo dzīvotspējīgo T šūnu devu.
 - o Ja nepieciešams vairāk nekā viens mais, nākamais mais jāatkausē tikai pēc tam, kad iepriekšējais mais ir pilnībā ievadīts.
- Pirms infūzijas jāuzpilda sistēma ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.

- Aucatzyl jāievada ar gravitācijas vai peristaltiskas sūkņa intravenozas infūzijas palīdzību caur centrālo venozo sistēmu (vai lielu perifēro venozo piekļuves sistēmu, kas piemērota asins produktiem).
 - o **NEDRĪKST LIETOT** leukocītus aizturošu filtru.
 - o Vēnas punkcijai, pieslēgvietas caurduršanai un šūnu ievadīšanai ir jāizmanto aseptiskas tehnikas.
 - o Aucatzyl infūzijas laikā maisa saturs uzmanīgi jāsamaisa, lai izkliedētu šūnu sabiezējumus.
 - o Visu Aucatzyl infūzijas maisa saturu jāievada istabas temperatūrā 60 minūšu laikā pēc atkausēšanas, izmantojot gravitācijas vai peristaltisko sūkni. Pēc visa infūzijas maisa satura infūzijas jāizskalo maiss ar 30 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām, pēc tam jāizskalo sistēma ar 60 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām.
 - o Jāatkārto 1.–3. darbība visiem papildu infūzijas maisiem, kas nepieciešami dotajā devas ievadīšanas dienā. **Nedrīkst uzsākt** nākamā maisa atkausēšanu, kamēr nav pabeigta iepriekšējā maisa infūzija.

Kontrole

- Pacienti jākontrolē katru dienu 14 dienas pēc pirmās infūzijas, vai nerodas iespējamās CRS, ICANS un citas toksicitātes pazīmes un simptomus.
- Novērošanas biežums pēc pirmajām 14 dienām ir pēc ārsta ieskatiem, un tā jāturpina vismaz 4 nedēļas pēc tam.
- Pacienti ir jādod norādījumi vismaz 4 nedēļas pēc pirmās infūzijas atrasties kvalificēta ārstēšanas centra tuvumā (2 stundu nokļūšanas attālumā).

Pasākumi, kas jāveic nejaušas iedarbības gadījumā

Nejaušas saskares gadījumā jāievēro vietējās vadlīnijas par rīcību ar cilvēka izcelsmes materiāliem. Darba virsmas un materiāli, kas potenciāli bijuši saskarē ar Aucatzyl, jānotīra ar attiecīgu dezinfekcijas līdzekli.

Piesardzības pasākumi, kas jāievēro zāļu utilizācijai

Neizlietotās zāles un visi materiāli, kas bijuši saskarē ar Aucatzyl (cietie un šķidrie atkritumi), jāapstrādā un jāiznīcina kā potenciāli infekciozi atkritumi, ievērojot vietējās vadlīnijas rīcībai ar cilvēka izcelsmes materiāliem.

IV PIELIKUMS

EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRAS SECINĀJUMI PAR ZĀĻU REĢISTRĀCIJU AR NOSACĪJUMIEM

Eiropas Zāļu aģentūras secinājumi par:

- **reģistrāciju ar nosacījumiem**

Izskatot pieteikumu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, lai ieteiktu reģistrāciju ar nosacījumiem, kā sīkāk paskaidrots Eiropas Publiskajā novērtējuma ziņojumā.