

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa soġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aucatzyl 410×10^6 ċelluli dispersjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Aucatzyl (obecabtagene autoleucel) huwa prodott ibbażat fuq ċelluli awtologi ġenetikament modifikati li fih ċelluli T trasdotti *ex vivo* li juża vettur lentivirali li jesprimi riċettur antiġen kimeriku (CAR) anti-CD19, li fih framment varjabbli ta' katina uniku murin anti-CD19 marbut ma' dominju ta' kostimulazzjoni 4-1BB u dominju ta' sinjalar CD3-zeta.

2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull borża ta' infużjoni speċifika għall-pazjent ta' Aucatzyl fiha obecabtagene autoleucel f'konċentrazzjoni vijabbli ta' ċelluli CAR T dipendenti fuq il-lott. Aucatzyl fih ċelluli T awtologi ġenetikament modifikati sabiex jesprimu ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR anti-CD19. Il-prodott mediċinali huwa ppakkjat fi 3 overalls ta' boroż tal-infużjoni jew aktar li fihom dispersjoni taċ-ċelluli għall-infużjoni ta' doża totali rakkomandata ta' 410×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR sospizi f'soluzzjoni ta' kriopreservattiv. Il-medda tad-doża hija 308 sa 513×10^6 ċelluli T vijabbli CAR-pożittivi.

Il-volum totali tat-trattament huwa maqsum fi 3 boroż jew aktar ta' volum varjabbli li fihom $(10 + 100 + 300) \times 10^6$ ċelluli T vijabbli CAR-pożittivi, skont il-pożoloġija (ara s-sezzjoni 4.2).

L-informazzjoni kwantitattiva tal-prodott mediċinali, inkluż in-numru ta' boroż tal-infużjoni (ara s-sezzjoni 6) li għandhom jingħataw, hija ppreżentata fiċ-Ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC) li jinsab ġewwa l-għatu tal-krijotrasportatur użat għat-trasport li jakkumpanja l-prodott mediċinali għat-trattament.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 7.5 % dimethyl sulfoxide (DMSO), sa 131 mg sodium u 39 mg potassium għal kull doża totali (ara s-sezzjoni 4.4).

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Dispersjoni għall-infużjoni.

Bla kulur għal isfar ċar, tixrid opalexxenti ħafna.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Aucatzyl huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'età ta' 26 sena u aktar b'lewkimja limfoblastika akuta tal-prekursuri taċ-ċelluli B (B ALL) rikaduta jew refrattorja (r/r).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Aucatzyl għandu jingħata f'ċentru ta' trattament kwalifikat minn tabib b'esperjenza fit-trattament ta' tumuri malinni ematoloġiċi u mħarreġ fl-amministrazzjoni u fl-immaniġġjar ta' pazjenti trattati bil-prodott mediċinali.

Fil-każ ta' sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokini (*cytokine release syndrome* - CRS), mill-inqas doża wahda ta' tocilizumab, u t-tagħmir ta' emergenza, għandhom ikunu disponibbli qabel l-infużjoni. Iċ-ċentru tat-trattament għandu jkollu aċċess għal doži addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 24 siegħa (ara s-sezzjoni 4.4). Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli (eż., minhabba nuqqas li jkun elenkat fil-katalogu tan-nuqqasijiet tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini), terapija alternattiva xierqa kontra l-interleukin (IL)-6 (eż., siltuximab) għat-trattament ta' CRS minflok tocilizumab trid tkun disponibbli qabel l-infużjoni.

Pożoloġija

Aucatzyl huwa maħsub għal użu awtologu u ġol-vini biss (ara s-sezzjoni 4.4).

Id-doża fil-mira hija 410×10^6 ċelluli T vijabbli CD19 CAR-pożittivi (medda: $308\text{-}513 \times 10^6$ ċelluli T vijabbli CAR-pożittivi) forniti fi 3 boroż tal-infużjoni jew aktar.

Il-kors tat-trattament jikkonsisti f'doża maqsuma li għandha tingħata f'Jum 1 u f'Jum 10 ($\pm$ jumejn). Il-kors tad-doża se jiġi ddeterminat mill-massa tat-tumur ivvalutata mill-perċentwali tal-blast tal-mudullun (BM) minn kampjun miksub fi żmien 7 ijiem qabel il-bidu tal-limfodeplezzjoni (Figura 1).

L-RfIC u l-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Doži (Anness IIIA), li jinsabu għewwa l-għatu tal-cryoshipper, iridu jiġu segwiti għall-għadd attwali taċ-ċelluli u għall-volumi li għandhom jiġu infużi u biex jiggwidaw il-kors tad-doża xierqa.

Valutazzjoni tal-mudullun

Valutazzjoni tal-BM għandha tkun disponibbli minn bijopsija u/jew minn kampjun ta' aspirat miksub fi żmien 7 ijiem qabel il-bidu tal-kimoterapija limfodepletattiva. Il-valutazzjoni tal-BM se tintuża biex tiddetermina l-kors tad-doża ta' Aucatzyl: Kors għal Massa Kbira ta' Tumor jekk il-perċentwal tal-blast huwa $> 20\%$ jew Kors għal Massa Żgħira ta' Tumor jekk il-perċentwal tal-blast huwa $\leq 20\%$ (ara Figura 1).

Jekk ir-riżultati tal-valutazzjoni tal-BM ma jkunux konklużivi, il-bijopsija jew l-aspirat irid jiġi ripetut (iżda darba biss). Bijopsija jew aspirat ripetut għandu jsir biss qabel il-kimoterapija limfodepletattiva.

Jekk ir-riżultati jibqgħu inkonklussivi, il-Kors għal Massa Kbira ta' Tumor għandu jingħata (jiġifieri, l-għoti tad-doża ta' 10×10^6 f'Jum 1 skont il-Figura 1).

Figura 1: Kors ta' doża ta' Aucatzyl maqsuma aġġustata għall-massa ta' tumor

Kors ta' doża għal massa kbira ta' tumor

(Blast tal-mudullun > 20 % jew inkonklussiv)

jum 1		jum 10 (± jumejn)
Doża ta' 10×10^6 mogħtija permezz ta' <i>siringa</i> *	➡	Doża ta' 100×10^6 mogħtija permezz ta' <i>borża ta' infużjoni</i> ⁺ u Doża 300×10^6 mogħtija permezz ta' <i>borża ta' infużjoni</i> ⁺

Kors ta' Doża għal Massa Żgħira ta' Tumor

(Blast tal-mudullun ≤ 20 %)

jum 1		jum 10 (± jumejn)
Doża ta' 100×10^6 doża mogħtija permezz ta' <i>borża ta' infużjoni</i> ⁺	➡	Doża ta' 10×10^6 mogħtija permezz ta' <i>siringa</i> * u Doża ta' 300×10^6 doża mogħtija permezz ta' <i>borża ta' infużjoni</i> ⁺

*Il-volum eżatt li għandu jiġi amministrat permezz tas-siringa huwa indikat fl-RfIC. Il-konfigurazzjoni tal-borża taċ-ċelluli T vijabbli 10×10^6 CD19 CAR-pożittivi fiha mili żejjed, u għalhekk huwa importanti li jingibed biss il-volum speċifikat.

⁺Id-doži ta' 100×10^6 u 300×10^6 se jiġu sospizi f'borża tal-infużjoni waħda jew aktar mingħajr mili żejjed.

Terapija bejn fażi ta' terapija u oħra

Terapija bejn fażi ta' terapija u oħra tista' tiġi kkunsidrata skont kif jiddeċiedi min jippreskrivi, qabel l-infużjoni biex titnaqqas il-massa tat-tumor jew biex tiġi stabbilizzata l-marda (ara s-sezzjoni 5.1).

Pretrattament (kimoterapija limfodepletattiva)

Il-kors tal-kimoterapija limfodepletattiva għandu jingħata qabel l-infużjoni ta' Aucatzyl: fludarabine (FLU) 30 mg/m²/kuljum ġol-vini u cyclophosphamide (CY) 500 mg/m²/kuljum ġol-vini fil-jiem -6 u -5, segwit minn fludarabine fil-jiem -4 u -3 (doża totali: FLU 120 mg/m²; CY 1 000 mg/m²). Għal modifiki fid-doża ta' cyclophosphamide u fludarabine, ara s-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti ta' cyclophosphamide u fludarabine.

It-trattament mill-ġdid b'kimoterapija limfodepletattiva, f'pazjenti li ma setgħux jirċievu d-doża ta' Aucatzyl f'Jum 1 kif ippjanat, jista' jiġi kkunsidrat jekk ikun hemm dewmien fid-doża ta' Aucatzyl ta' aktar minn 10 ijiem. Il-kimoterapija limfodepletattiva ma għandhiex tiġi ripetuta wara li tingħata l-ewwel doża ta' Aucatzyl.

Aucatzyl jiġi infuż 3 ijiem (± jum 1) wara t-tlestija tal-kimoterapija limfodepletattiva (jum 1), u dan jippermetti washout minimu ta' 48 siegħa.

It-trattament b'Aucatzyl għandu jiġi ttardjat f'xi gruppi ta' pazjenti f'riskju (ara s-sezzjoni 4.4). Għall-ġestjoni tat-tossiċitajiet, jista' jkun meħtieġ dewmien għat-tieni doża maqsuma.

Premedikazzjoni

Biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjoni għall-infużjoni, huwa rrakkomandat li l-pazjenti jiġu premedikati bil-paracetamol (1 000 mg oralment) u b'diphenhydramine 12.5 sa 25 mg ġol-vini jew oralment (jew prodotti mediċinali ekwivalenti) madwar 30 minuta qabel l-infużjoni ta' Aucatzyl.

L-użu profilattiku ta' kortikosteroidi sistemiċi mhuwiex rakkomandat.

Raġunijiet biex trattament jiġi ttrardjat

Trattament b'Aucatzyl għandu jiġi ttrardjat jekk ikun hemm reazzjonijiet avversi serji li jkunu ma għaddewx minn kimoterapija preċedenti, jekk il-pazjent ikun qed jesperjenza infezzjoni interkurrenti severa, jew ikollu marda attiva tat-trapjant kontra l-ospitu (graft-versus-host). Jekk il-pazjent jeħtieġ ossiġnu supplimentari, Aucatzyl għandu jiġi infuż biss, jekk jitqies xieraq, abbażi tal-valutazzjoni tal-benefiċċju/riskju tat-tabib li jkun qed jagħti t-trattament.

Raġunijiet għala t-tieni doża maqsuma tiġi ttrardjata

Dewmien fid-doża jew twaqqif tat-trattament jistgħu jkunu meħtieġa wara l-ewwel doża maqsuma biex jiġu mmaniġġjati reazzjonijiet avversi kif deskritt fit-Tabella 1.

Tabella 1: Dewmien fid-doża jew twaqqif - gwida maħsuba biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa	Grad ^a	Azzjonijiet
		It-tieni doża maqsuma Jum 10 ($\pm$ jumejn)
Sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokini (CRS) wara l-ewwel doża maqsuma	Grad 2	Ikkunsidra li tipposponi l-infużjoni ta' Aucatzyl sal-Jum 21 biex tippermetti li s-CRS jirrisolvi għal grad 1 jew inqas. Jekk is-CRS jippersisti lil hinn mill-Jum 21, tagħtix it-tieni doża.
	Grad ≥ 3	Waqqaf it-trattament.
Is-sindromu ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni (ICANS) wara l-ewwel doża maqsuma (ara s-sezzjoni 4.4)	Grad 1	Ikkunsidra li tipposponi l-infużjoni ta' Aucatzyl sal-Jum 21 biex tippermetti li l-ICANS jgħaddi kompletament. Jekk l-ICANS jippersisti lil hinn mill-Jum 21, tagħtix it-tieni doża.
	Grad ≥ 2	Waqqaf it-trattament.
Tossicitajiet pulmonari jew kardijaċi wara l-ewwel doża maqsuma ^{b, c}	Grad ≥ 3	Waqqaf it-trattament.
Infezzjoni interkurrenti severa fil-hin tal-infużjoni ta' Aucatzyl (tista' taffettwa l-ewwel u t-tieni doża) ^b (ara s-sezzjoni 4.4)	Grad ≥ 3	Ikkunsidra li tipposponi l-infużjoni ta' Aucatzyl sal-Jum 21 sakemm l-infezzjoni interkurrenti severa titqies bħala li hija kkontrollata. Jekk l-infezzjoni interkurrenti severa tippersisti lil hinn mill-Jum 21, tagħtix it-tieni doża.
Rekwiżit għal ossiġnu supplimentari (dan jista' jaffettwa l-ewwel u t-tieni doża) ^{b, c}	Grad ≥ 3	Ikkunsidra li tipposponi t-trattament b'Aucatzyl sal-Jum 21 biss jekk is-CRS jiġi riżolt għal grad 1 jew inqas u ICANS ikun riżolt kompletament. Jekk ir-reazzjoni avversa tippersisti lil hinn minn jum 21, tagħtix it-tieni doża.
Reazzjonijiet avversi oħra klinikament rilevanti wara l-ewwel doża maqsuma ^b	Grad ≥ 3	Ikkunsidra li tipposponi l-infużjoni ta' Aucatzyl sal-jum 21 biss jekk is-CRS jiġi riżolt għal grad 1 jew inqas u ICANS ikun riżolt kompletament. Jekk ir-reazzjoni avversa tippersisti lil hinn minn jum 21, tagħtix it-tieni doża.

-
- ^a Abbażi tal-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi (CTCAE) v5.0. Il-grad 1 huwa ħafif, il-grad 2 huwa moderat, il-grad 3 huwa sever, u l-grad 4 huwa ta' theddida għall-ħajja. Adattat minn Linji Gwida dwar it-Trattament tan-Netwerk Komprensiv Nazzjonali tal-Kanċer v2.2024 "Ġestjoni ta' Tossiċitajiet Relatati ma' Ċelloli T CAR" u Kunsens ASTCT/ASBMT.
- ^b L-ebda posponiment tad-doża tat-tieni doża għal avvenimenti ta' grad 1 jew grad 2.
- ^c Jekk is-saturazzjoni O₂ hija inqas minn 92 % minħabba kundizzjonijiet mediċi.

Monitoraġġ

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati kuljum għal 14-il jum wara l-ewwel infużjoni għal sinjali u sintomi ta' CRS potenzjali, sindromu ta' newrotossiċità assoċjata ma' ċelluli effetturi immunitarji (ICANS) u tossiċitajiet oħrajn (ara s-sezzjoni 4.4).

Il-frekwenza tal-monitoraġġ wara l-ewwel 14-il jum għandha ssir skont id-diskrezzjoni tat-tabib u għandha titkompla għal mill-inqas 4 ġimgħat wara.

Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet biex jibqgħu viċin iċ-ċentru kwalifikat tat-trattament (mhux iktar minn saġhtejn bogħod) għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-ewwel infużjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Aucatzyl fi tfal u adoloxxenti taħt it-18-il sena ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Aucatzyl huwa għal użu awtologu u ġol-vini biss.

L-istruzzjonijiet ta' Amministrazzjoni għandhom jiġu segwiti b'mod strett sabiex jiġu minimizzati l-iżbalji fid-dożaġġ.

- M'għandux jintuża filtru lewkodepletatur. Il-prodott m'għandux jiġi radjat.
- Il-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Doži ta' Aucatzyl (mimli bil-perċentwali tal-blast tal-BM tal-pazjent u bid-data mill-RfIC) huwa pprovdut mal-RfIC u jassisti d-determinazzjoni tal-kors tad-doża xierqa li għandha tingħata fl-jum 1 u fil-jum 10 ($\pm$ jumejn). Ir-RfIC u l-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Doži jinsabu għewwa l-għatu tal-cryoshipper.
- It-twaqqit ta' meta Aucatzyl jinħall u ta' meta jiġi ttrasferit u l-ħin tal-infużjoni ta' Aucatzyl għandhom jiġu kkoordinati.
- Qabel l-ġhoti, għandu jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent fuq il-borża tal-infużjoni u l-RfIC ta' Aucatzyl. Tagħtix infużjoni jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx.
- In-numru totali ta' boroż tal-infużjoni li għandhom jingħataw għandu jiġi kkonfermat ukoll mal-informazzjoni speċifika għall-pazjent fuq l-RfIC, ara s-sezzjoni 6.6.
- Il-volum li għandu jingħata għad-doża ta' 10×10^6 huwa speċifikat fuq l-RfIC. Uża l-iżgħar siringa bit-tarf Luer-lock meħtieġa skont il-volum tad-dożaġġ speċifikat fuq l-RfIC.
- Jekk tkun meħtieġa aktar minn boroża waħda, il-boroż sussegwenti għandhom jinħallu biss wara li l-borża ta' qabel tkun ġiet amministrata għal kollox.
- Il-kontenut kollu tal-borża tal-infużjoni ta' Aucatzyl (100×10^6 u 300×10^6) irid jiġi infuż f'temperatura ambjentali fi żmien 60 minuta wara li jinħall (rata ta' infużjoni fi żmien 0.1 sa 27 mL/minuta) bl-użu ta' pompa tal-gravità jew peristaltika.

Amministrazzjoni tad-doża għal 10×10^6 ċelluli T vijabbli CAR-pożittivi CD19 (infużjoni bbażata fuq siringa)

Id-doża ta' 10×10^6 ċelluli għandha tinghata permezz ta' siringa minhabba li dan huwa l-uniku mod biex jinghata l-volum speċifikat fuq l-RfIC. Il-ġbid tad-doża ta' 10×10^6 ċelluli għal gewwa s-siringa għandu jsir kif ġej:

- Ipprepara u amministra Aucatzyl billi tuża teknika asettika billi tilbes ingwanti, ilbies protettiv u protezzjoni għall-ġhajnejn biex tevita trasmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.
- Hallat bil-mod il-kontenut tal-borża biex tholl ċapep ta' materjal ċellulari.
- **Il-volum li għandu jinghata għad-doża 10×10^6 huwa speċifikat fuq l-RfIC.**
- Uża l-iżgħar siringa bit-tarf Luer-lock meħtieġa (1, 3, 5, jew 10 mL) bi spike tal-borża Luer-lock (jew ekwivalenti) biex tiġbed il-volum speċifikat fuq l-RfIC.
 - o **TUŻAX** filtru lewkodepletatur.
 - o **TUŻAX** is-siringa biex thallat iċ-ċelloli.
- Ipprajma t-tubi b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) qabel l-infużjoni.
- Ladarba Aucatzyl ikun ingibed fis-siringa, ivverifika l-volum u amministra bħala infużjoni ġol-vini (imbottatura bil-mod bejn wieħed u ieħor 0.5 mL/minuta) minn linja venuża ċentrali (jew linja periferali kbira ta' aċċess għall-vini xierqa għall-prodotti tad-demmi).
- Temm l-infużjoni f'temperatura ambjentali fi żmien 60 minuta wara li tinhall u laħlaħ il-linja tat-tubi b'60 mL soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %).
- Armi kwalunkwe porzjon mhux użat ta' Aucatzyl skont il-linji gwida lokali.

Amministrazzjoni tad-doża għal 100×10^6 u/jew 300×10^6 ċelloli T vijabbli CD19 CAR-pożittivi

- Irreferi għall-RfIC għad-dettalji li ġejjin:
 - o Il-volum u n-numru totali taċ-ċelluli T vijabbli CD19 CAR-pożittivi li jinsabu f'kull borża tal-infużjoni.
 - o Skont il-konfigurazzjoni tal-borża tal-infużjoni u l-piż tal-mard tal-pazjent, id-doża tista' tiġi sospiża f'borża tal-infużjoni waħda jew aktar biex tinghata fil-jum 1 jew fil-jum 10. Irreferi għall-RfIC u għall-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Doži għad-doża li għandha tiġi amministrata fil-ġurnata tad-dożaġġ partikolari u n-numru ta' boroż meħtieġa biex tinghata d-doża speċifikata taċ-ċelluli T vijabbli CD19 CAR-pożittivi. Jekk tkun meħtieġa aktar minn borża waħda, dewweb il-borża sussegwenti biss wara li l-borża ta' qabel tkun inghatat kollha kemm hi.
- Ipprajma t-tubi b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) qabel l-infużjoni.
- Amministra Aucatzyl permezz ta' infużjoni ġol-vina assistita minn pompa li taħdem bil-gravità jew peristaltika permezz ta' linja venuża ċentrali (jew linja ta' aċċess venuża periferali kbira xierqa għall-prodotti tad-demmi).
 - o **TUŻAX** filtru lewkodepletatur.
 - o Għandhom jiġu applikati tekniki asettici meta titwettag venepuntura (jekk applikabbli), meta jiġu spajkjati l-portijiet, u waqt li jkun qed isir proċess ta' amministrazzjoni taċ-ċelluli.
- Hallat bil-mod il-kontenut tal-borża waqt l-infużjoni ta' Aucatzyl biex tholl biċċiet taċ-ċelluli minn ma' xulxin.
- Infuża l-kontenut kollu tal-borża tal-infużjoni ta' Aucatzyl f'temperatura ambjentali fi żmien 60 minuta wara t-tidwib billi tuża pompa li taħdem bil-gravità jew peristaltika.
 - o Wara li l-kontenut kollu tal-borża tal-infużjoni jiġi infuż, laħlaħ il-borża bi 30 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %), imbagħad laħlaħ il-linja tat-tubi b'60 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %).
 - o Irrepeti l-passi 1-3 għal kwalunkwe borża ta' infużjoni addizzjonali meħtieġa fil-jum tad-dożaġġ partikolari. **TIBDIX** iddeweb il-kontenut tal-borża li jmiss sakemm titlesta l-infużjoni tal-borża ta' qabel.

Għal istruzzjonijiet dettaljati fuq il-preparazzjoni, l-amministrazzjoni, miżuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali u rimi ta' Aucatzyl, ara s-sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Għandhom jiġu kkunsidrati kontraindikazzjonijiet tal-kimoterapija limfodepletattiva

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Għandhom japplikaw ir-rekwiżiti ta' traċċabilità ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata bbażati fuq iċ-ċelluli. Sabiex tiġi żgurata t-traċċabilità tal-isem tal-prodott, in-numru tal-lott u l-isem tal-pazjent ittrattat għandhom jinżammu għal perjodu ta' 30 sena wara d-data ta' meta jiskadi l-prodott.

Użu awtologu

Aucatzyl huwa intenzjonat biss għal użu awtologu u taħt l-ebda ċirkostanza ma għandu jingħata lil pazjenti oħrajn. Aucatzyl ma għandux jingħata jekk l-informazzjoni fuq it-tikketti tal-prodott u l-RfIC ma taqbilx mal-identità tal-pazjent.

Generali

Id-disponibbiltà ta' Aucatzyl trid tiġi kkonfermata qabel ma jinbeda l-kors ta' kimoterapija limfodepletattiva.

Il-pazjenti għandhom jiġu vvalutati mill-ġdid klinikament qabel l-ġhoti ta' kimoterapija limfodepletattiva u Aucatzyl biex jiġi żgurat li ma jkunx hemm raġunijiet għala t-terapija tiġi ttardjata.

Għandhom jiġu kkunsidrati twissijiet u prekawzjonijiet ta' kimoterapija limfodepletattiva.

Raġunijiet biex jiġi ttardjat it-trattament

Aucatzyl m'għandux jingħata lil pazjenti b'infezzjonijiet sistemici attivi klinikament sinifikanti, fil-preżenza ta' tħassib sinifikanti dwar is-sigurtà wara kimoterapija limfodepletattiva jew lil pazjenti li jeħtieġu ossiġnu supplimentari għat-trattament tal-kundizzjoni medika tagħhom (irreferi għas-sezzjoni 4.2).

Sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokini (CRS)

Ġie rrapportat CRS wara trattament b'Aucatzyl (ara s-sezzjoni 4.8). Is-CRS huwa aktar probabbli f'pazjenti b'massa kbira ta' tumur. CRS jista' jidher sa 23 jum wara l-infuzjoni. Reazzjonijiet avversi severi ġew irrappurtati wara infużjoni ta' Aucatzyl. B'mod ġenerali, is-CRS wara t-trattament għal CAR T jista' jkun ta' theddida għall-ħajja.

Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika minnufih jekk isehhu sinjali jew sintomi ta' CRS fi kwalunkwe ħin.

Mal-ewwel sinjal ta' CRS, il-pazjent għandu jiġi evalwat minnufih għal rikoveru l-isptar u għall-immaniġġjar skont il-gwida fit-Tabella 2 u għall-amministrazzjoni ta' kura ta' appoġġ. L-użu ta' fatturi ta' tkabbir majelojdi bħal fattur li jstimula l-kolonji tal-granuloċiti (G-CSF) jew fattur li jstimula l-kolonji tal-makrofagi tal-granuloċiti (GM-CSF) għandu jiġi evitat waqt CRS, minħabba l-potenzjal li s-sintomi tas-CRS jaggravaw.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati kuljum għal 14-il jum wara l-ewwel infużjoni għal sinjali u sintomi potenzjali ta' CRS. L-aktar manifestazzjonijiet komuni tas-CRS inkludew deni, pressjoni baxxa, u ipoksja. Il-frekwenza tal-monitoraġġ wara l-ewwel 14-il jum għandha ssir skont id-diskrezzjoni tat-tabib u għandha titkompla għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infużjoni (ara s-sezzjoni 4.2).

Is-CRS għandu jiġi mmanigġjat abbażi tal-preżentazzjoni klinika tal-pazjent u skont il-klassifikazzjoni tas-CRS u l-gwida tal-ġestjoni pprovduta fit-Tabella 2. Fl-ewwel sinjal ta' CRS, għandu jinbeda trattament b'tocilizumab jew b'tocilizumab u kortikosteroidi.

Aghmel ċert li jkun hemm aċċess immedjat ta' 24 siegħa għal tocilizumab għal kull pazjent qabel l-infużjoni ta' AucatzyL. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli, terapija alternattiva xierqa kontra l-IL-6 (eż., siltuximab) għat-trattament tas-CRS trid tkun disponibbli qabel l-infużjoni.

F'pazjenti b'CRS sever jew b'CRS mingħajr rispons, għandha tiġi kkunsidrata evalwazzjoni għal limfoistijoċitożi emofagoċitika (HLH)/sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofagi (MAS, macrophage activation syndrome).

Ir-riżoluzzjoni ta' kwalunkwe CRS ta' grad > 2 li jkun għaddej, għal grad 1 jew inqas għandha tiġi żgurata qabel ma tinbeda t-tieni infużjoni/doża maqsuma.

Tabella 2: Gwida dwar il-klassifikazzjoni u l-ġestjoni tas-CRS

Grad tas-CRS^a	Terapija kontra l-IL-6^b	Kortikosteroidi^c
Grad 1 Deni ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).	Għal CRS fit-tul (> 3 ijiem) f'pazjenti jew f'dawk b'sintomi sinifikanti, komorbiditajiet u/jew li huma anzjani, agħti doża waħda ta' tocilizumab 8 mg/kg ġol-vina fuq medda ta' siegħa (ma għandhiex tinqabeż doża ta' 800 mg).	Mhux Applikabbli
Grad 2 Deni bi pressjoni baxxa li ma jeħtiġx vażopressuri, u/jew, Ipoksja li teħtiġ kannula nażali bi fluss baxx jew blow-by.	Tocilizumab 8 mg/kg ġol-vini fuq medda ta' siegħa (ma għandhiex tinqabeż doża ta' 800 mg). Irrepeti tocilizumab jekk ma jkunx hemm titjib; mhux aktar minn 3 dozi f'24 siegħa-b'total massimu ta' 4 dozi. Jekk ma jkunx hemm rispons għat-trattament b'tocilizumab ± kortikosteroidi, jista' jiżdied siltuximab.	Għal pressjoni baxxa refrattarja persistenti wara 1-2 dozi ta' terapija kontra l-IL-6: ikkunsidra dexamethasone 10 mg ġol-vini kull 12-24 siegħa.
Grad 3 Deni bi pressjoni baxxa li jeħtiġ vażopressur bi jew mingħajr vażopressin, u/jew Ipoksja li teħtiġ ossiġnu permezz ta' kannula tal-imnieher ta' fluss għoli, maskra tal-wiċċ, maskra li ma tiħux nifs mill-ġdid minnha (non-rebreather), jew maskra Venturi.	Tocilizumab għal kull grad 2 ^c , jekk id-doża massima ma tintlaħaqx fi żmien 24 siegħa.	Dexamethasone 10 mg ġol-vini kull 6-12-il siegħa. Jekk refrattorju, immaniġġja bħala grad 4.

Grad tas-CRS^a	Terapija kontra l-IL-6^b	Kortikosteroidi^c
Grad 4 Deni bi pressjoni baxxa li tehtieg' vażopressuri multipli (minbarra vażopressin), u/jew Ipoksja li tehtieg' pressjoni pożittiva (eż., CPAP, BiPAP, intubazzjoni, u ventilazzjoni mekkanika).	Tocilizumab għal kull Grad 2 ^c , jekk id-doża massima ma tintlaħaqx fi żmien 24 siegħa.	Dexamethasone 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat. Jekk refrattarju, ikkunsidra 3 doži ta' methylprednisolone 1 000 mg ġol-vini. Jekk refrattarju, ikkunsidra dożaġġ kull 12-il siegħa.

BiPAP = pressjoni pożittiva fil-passaġġ tan-nifs fuq żewġ livelli; CPAP = pressjoni pożittiva kontinwa fil-passaġġ tan-nifs; CRS = sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokini; CTCAE = Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi; IL = interleukin; N/A = mhux applikabbli; NCI = Istitut Nazzjonali tal-Kanċer.

^a Ibbażat fuq ASTCT/ASBMT = Soċjetà Amerikana għat-Trapjant u Terapija Ċellulari/Soċjetà Amerikana għall-Klassifikazzjoni tal-Konsensus tat-Trapjant tad-Demm u l-Mudullun u NCI CTCAE Verżjoni 5.0.

^b Ara l-Infurmazzjoni dwar il-Preskrizzjoni għal kull aġent.

^c Wara kull doża, iwwaluta l-htieġa għal dożaġġ sussegwenti.

Sindromu ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni (ICANS)

Reazzjonijiet avversi newroloġiċi severi, ta' theddida għall-ħajja jew fatali, magħrufa wkoll bħala ICANS, ġew osservati f'pazjenti trattati b'Aucatzyl (ara s-sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' ICANS u għandhom jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika minnufih jekk isehhu sinjali jew sintomi ta' newrotossicità fi kwalunkwe hin. Sintomi newroloġiċi temporanji jistgħu jkunu eteroġenji u jinkludu enċefalopatija, afasja, letargija, uġiġħ ta' ras, roġħda, atassja, disturbi fl-irqad, ansjetà, aġitazzjoni u sinjali ta' psikożi. Reazzjonijiet serji jinkludu aċċessjonijiet u livell baxx ta' koxjenza.

Eskludi kawżi oħra ta' sinjali jew sintomi newroloġiċi. Oqgħod attent meta tippreskrivi prodott mediċinali li jista' jikkawża depressjoni tas-sistema nervuża ċentrali (CNS), apparti terapija kontra l-konvulżjonijiet li għandha tiġi ġestita skont l-ICANS fit-Tabella 3. Wettaq elettroenċefalogramma (EEG) għal attività ta' aċċessjoni għal newrotossicità ta' ≥ grad 2.

Jekk ikun hemm suspett ta' CRS fl-istess hin waqt tal-avveniment ta' ICANS, għandhom jingħataw it-trattamenti li ġejjin:

- Kortikosteroidi skont l-intervent aktar aggressiv abbażi tal-grad tas-CRS u tal-ICANS fit-Tabella 2 u fit-Tabella 3.
- Tocilizumab skont il-grad tas-CRS fit-Tabella 2.
- Trattament kontra l-aċċessjonijiet skont l-ICANS fit-Tabella 3.

Jekk ikun hemm suspett ta' ICANS, għandha ssir valutazzjoni u gradazzjoni tan-newroloġija mill-inqas darbtejn kuljum biex tiġi inkluzja valutazzjoni konjittiva u dghjufija motorili. Għandha tiġi pprovduta konsultazzjoni newroloġika mal-ewwel sinjal ta' newrotossicità, kif ukoll immaġni MRI b'kuntrast u mingħajr kuntrast (jew CT tal-moħħ jekk l-MRI ma tkunx fattibbli) għal newrotossicità ta' ≥ grad 2.

Jekk ikun hemm suspett ta' ICANS, immaniġġja skont ir-rakkomandazzjonijiet fit-Tabella 3. L-idratazzjoni ġol-vini hija rakkomandata f'pazjenti bħala prekawzjoni għal aspirazzjoni. Ipprovdidi terapija ta' appoġġ fil-kura intensiva għal tossicitàjiet newroloġiċi severi jew ta' theddida għall-ħajja.

Għandu jiġi pprovduta trattament terapewtiku xieraq, u għandha tiġi żgurata r-riżoluzzjoni ta' kwalunkwe ICANS ta' grad > 1 li jkun għadu preżenti qabel ma tinbeda t-tieni infużjoni/doża maqsuma (ara s-sezzjoni 4.2).

Tabella 3: Gwida dwar il-gradazzjoni u l-ġestjoni ta' reazzjonijiet avversi tal-ICANS (il-grad i kollha)

Grad tal-ICANS ^a	CRS konkorrenti	L-ebda CRS konkorrenti
Grad 1 Punteġġ ICE ^b : 7-9 mingħajr ebda livell ta' għarfien baxx.	Tocilizumab 8 mg/kg ġol-vini fuq medda ta' siegħa (ma għandhomx jinqabzu 800 mg). ^c	Kura ta' appoġġ.
Grad 2 punteġġ ICE ^b : 3-6 u/jew heddla ħafifa u tqum malli tisma' vuċi.	Tocilizumab għal kull grad 1 ^c , Trattament addizzjonali, jekk jogħġbok ara l-kolonna "L-ebda CRS konkorrenti". Ikkunsidra t-trasferiment tal-pazjent għall-ICU jekk ikun hemm newrotossicità assoċjata ma' CRS ta' grad ≥ 2 .	- Kura ta' appoġġ. - Doża waħda ta' dexamethasone 10 mg ġol-vini u erga' evalwa. Tista' ssir repetizzjoni kull 6-12-il siegħa, jekk ma jkunx hemm titjib. - Ikkunsidra trattament kontra l-aċċessjonijiet (eż. levetiracetam) għall-profilassi tal-aċċessjonijiet.
Grad 3 punteġġ ICE ^b : 0-2 u/jew Livell ta' għarfien baxx fejn il-pazjent iquim biss wara stimolu b'messa u/jew Kwalunkwe aċċessjoni klinika fokali jew ġeneralizzata li tgħaddi malajr jew aċċessjonijiet mhux konvulsivi fuq EEG li tgħaddi b'intervent. u/jew Edema fokali jew lokali fuq newroimmagħni.	Tocilizumab għal kull grad 1. ^c Trattament addizzjonali, jekk jogħġbok ara l-kolonna "L-ebda CRS konkorrenti".	- Hija rakkomandata kura fl-ICU. - Dexamethasone 10 mg ġol-vini kull 6 sigħat jew methylprednisolone, 1 mg/kg ġol-vina kull 12-il siegħa. - Ikkunsidra newroimmagħni ripetuta (CT jew MRI) kull 2-3 ijiem jekk il-pazjent ikollu newrotossicità persistenti ta' Grad ≥ 3. - Ikkunsidra trattament kontra l-aċċessjonijiet (eż. levetiracetam) għall-profilassi tal-aċċessjonijiet.
Grad 4 Punteġġ ICE ^b : 0 (il-pazjent ma jistax jitqajjem u ma jistax iwettaq ICE) u/jew Sturdament jew koma u/jew Aċċessjonijiet fit-tul ta' theddida għall-ħajja (≥ 5 minuti) jew aċċessjonijiet kliniċi jew elettriċi ripetittivi mingħajr ritorn għal-linja bażi bejn xulxin	Tocilizumab għal kull grad 1. ^c Medikazzjoni addizzjonali, jekk jogħġbok ara l-kolonna "L-ebda CRS konkorrenti".	- Kura fl-ICU, ikkunsidra l-ventilazzjoni mekkanika għall-protezzjoni tal-passaġġ tal-arja. - Sterojdi b'doża għolja. - Ikkunsidra newroimmagħni ripetuta (CT jew MRI) kull 2-3 ijiem jekk il-pazjent ikollu newrotossicità persistenti ta' grad ≥ 3. - Ittratta l-istatus epilepticus konvulziv skont il-linji gwida istituzzjonali.

u/jew Edema ċerebrali diffuża fuq newroimmaġini, postura deċerebrata jew dekortikata jew papilloedema, paralizi tas-sitt nerv kranjali, jew triade ta' Cushing.		
---	--	--

ASTCT = Soċjetà Amerikana għat-Trapjant u Terapija Ċellulari; ASBMT = Soċjetà Amerikana għat-Trapjant tad-Demm u tal-Mudullun; CAT = riċettur antiġeniku kimeriku; CRS = sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokini; CT=tomografija kompjuterizzata; ICE = enċefalopatija assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni; EEG = elettroenċefalogramma; ICANS = sindromu ta' newrotossicità assoċjat maċ-ċelluli effetturi immuni; ICP = pressjoni intrakranjali; ICU = unità tal-kura intensiva; IL = interleukin; IV = ġol-vini; MRI = immaġni bir-reżonanza manjetika; NCCN = Netwerk Nazzjonali Komprensiv tal-Kanċer.

- ^a Adattat mill-Kunsensus ASTCT/ASBMT ICANS u l-Linji Gwida NCCN v1.2025 dwar il-Ġestjoni ta' Tossicitàjiet relatati maċ-Ċelloli T CAR. Il-grad tal-ICANS huwa determinat mill-aktar avveniment sever (punteġġ ICE, livell ta' għarfien, aċċessjoni, sejbiet motorili, ICP miżjuda/edema ċerebrali) mhux attribwibbli għal xi kawża oħra.
- ^b Livell baxx ta' għarfien m'għandu jkun attribwibbli għal ebda kawża oħra (eż., l-ebda trattament sedattiv).
- ^c Irrepeti tocilizumab kull 8 sigħat kif meħtieġ jekk ma jkunx hemm rispons għal fluwidi IV jew żieda fl-ossigenu supplimentari. Limitu għal massimu ta' 3 doži f'perjodu ta' 24 siegħa; total massimu ta' 4 doži. Fil-każ ta' indisponibbiltà ta' tocilizumab għandha tingħata terapija alternattiva xierqa kontra l-IL-6 (eż. siltuximab).

Ċitopenji fit-tul

Fl-istudju FELIX, ċitopenji fit-tul ta' grad 3 jew oghla wara infużjoni ta' Aucatzyl sehhew b'mod komuni ħafna u inkludew tromboċitopenja u newtopenija (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti jistgħu juru ċitopenji għal diversi ġimghat wara kimoterapija limfodepletattiva u infużjoni ta' Aucatzyl. Il-maġġoranza tal-pazjenti li esperjenzaw ċitopenji ta' grad 3 fl-ewwel xahar wara trattament b'Aucatzyl naqsu għal grad 2 jew inqas fix-xahar 3.

L-għedud tad-demmi tal-pazjenti għandu jiġi mmonitorjat wara infużjoni ta' Aucatzyl. Iċ-ċitopenji fit-tul għandhom jiġu ġestiti skont il-linji gwida istituzzjonali.

Infezzjonijiet severi

Aucatzyl m'għandux jingħata lil pazjenti b'infezzjonijiet sistemiċi attivi klinikament sinifikanti. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni preċedenti, waqt u wara l-infużjoni ta' Aucatzyl u għandhom jiġu ttrattati kif xieraq. Għandu jiġi pprovdut trattament profilattiku u terapewtiku xieraq għall-infezzjonijiet (ara s-sezzjoni 4.2) u għandha tiġi żgurata riżoluzzjoni kompleta ta' infezzjoni interkurrenti severa qabel ma tinbeda t-tieni doża.

Infezzjonijiet severi, inklużi infezzjonijiet ta' theddida għall-ħajja jew fatali sehhew f'pazjenti wara li rċevew Aucatzyl. Newtopenija bid-deni ta' Grad 3 jew oghla ġiet osservata f'pazjenti wara infużjoni ta' Aucatzyl (ara s-sezzjoni 4.8) u din tista' tkun konkurrenti ma' CRS. F'każ ta' newtopenija bid-deni, l-infezzjoni għandha tiġi evalwata u ġestita b'antibijotiċi ta' spettru wiesa', fluwidi u kura oħra ta' appoġġ kif indikat medikament.

F'pazjenti immunosoppressi, ġew irrappurtati infezzjonijiet opportunistiċi fatali u ta' theddida għall-ħajja inklużi infezzjonijiet fungali mxerrda u riattivazzjoni virali (eż. HHV-6). Il-possibbiltà ta' dawn l-infezzjonijiet għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti b'avvenimenti newroloġiċi u għandhom isiru evalwazzjonijiet dijanjostiċi xierqa.

Riattivazzjoni virali

Riattivazzjoni virali, eż. riattivazzjoni tal-HBV, tista' ssehh f'pazjenti trattati bi prodotti mediċinali diretti kontra ċ-ċelluli B u tista' tirriżulta f'epatite fulminanti, insuffiċjenza epatika, u mewt.

Ipogammaglobulinemija

L-ipogammaglobulinemija hija kkawżata mill-aplasja taċ-ċelluli B u giet meqjusa bħala konsegwenza tat-tnaqis taċ-ċelluli B normali permezz tat-terapija CD19 CAR T. L-ipogammaglobulinemija giet irrappurtata f'pazjenti trattati b'Aucatzyl (aras-sezzjoni 4.8).

L-ipogammaglobulinemija tippredisponi lill-pazjenti biex isiru aktar suxxettibbli għall-infezzjonijiet. Il-livelli ta' immunoglobulina għandhom jiġu mmonitorjati wara t-trattament b'Aucatzyl u għandhom jiġu mmaniġġjati skont il-linji gwida istituzzjonali inklużi prekawzjonijiet għal infezzjonijiet, antibijotiċi jew profilassi antivirali u sostituzzjoni tal-immunoglobulina.

Limfoistijoċitozi emofagoċitika u sindromu ta' attivazzjoni tal-makrofaġi

Is-sindromu HLH/MAS ġie rrapportat wara trattament b'Aucatzyl (ara s-sezzjoni 4.8). It-trattament għandu jingħata skont standards istituzzjonali.

Trapjant ta' ċelluli staminali (GvHD) preċedenti

Mhuwix rakkomandat li l-pazjenti jirċievu Aucatzyl fi żmien 3 xhur minn meta jgħaddu minn trapjant alloġeniku ta' ċelluli staminali ematopojetiki (HSCT) minhabba r-riskju li Aucatzyl jaggrava l-GvHD.

Il-lewkaferesi għall-manifattura ta' Aucatzyl għandha ssir mill-inqas 3 xhur wara HSCT alloġeniku.

Tumuri malinni sekondarji inklużi ta' oriġini taċ-ċelluli T

Pazjenti trattati b'Aucatzyl jistgħu jiżviluppaw tumuri malinni sekondarji. Ġew irrappurtati tumuri malinni taċ-ċelluli T wara trattament ta' tumuri malinni ematoloġiċi b'terapija taċ-ċelluli CAR T diretti lejn BCMA jew CD19. Tumuri malinni taċ-ċelluli T, inklużi tumuri malinni CAR-pożittivi, ġew irrappurtati fi żmien ġimghat u sa diversi snin wara l-ġhoti ta' terapija biċ-ċelluli CAR T diretti minn CD19 jew BCMA. Kien hemm riżultati fatali.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati tul il-ħajja għal sinjali ta' tumuri malinni sekondarji. F'każ li jsehh tumor malinn sekondarju, il-kumpanija għandha tiġi kkuntattjata biex tikseb struzzjonijiet dwar il-ġbir ta' kampjuni tal-pazjenti għall-ittestjar.

Sindromu ta' liži ta' tumor (TLS, Tumour lysis syndrome)

TLS, li jista' jkun sever, ġie osservat fil-prova FELIX. Biex jitnaqqas ir-riskju ta' TLS, pazjenti b'massa kbira ta' tumor għandhom jirċievu profilassi ta' TLS skont il-linji gwida standard qabel l-infużjoni ta' Aucatzyl. Is-sinjali u s-sintomi ta' TLS wara infużjonijiet ta' Aucatzyl għandhom jiġu mmonitorjati, u l-avvenimenti għandhom jiġu mmaniġġjati skont linji gwida standard.

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet serji ta' sensittività eċċessiva, inkluża anafilassi, jistgħu jseħhu minhabba DMSO f'Aucatzyl.

Trażmissjoni ta' aġent infettiv

Għalkemm Aucatzyl jiġi ttestjat għall-isterilità u l-mikoplasma, jeżisti riskju ta' trażmissjoni ta' aġenti infettivi. Għalhekk, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jagħtu Aucatzyl għandhom jimmonitorjaw il-

pazjenti għal sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet wara t-trattament u jittrattawhom b' mod xieraq, jekk ikun meħtieġ.

Interferenza mal-ittestjar viroloġiku

Minhabba firxa limitata u qasira ta' informazzjoni ġenetika identika bejn il-vettur lentivirali użat biex jinholoq Aucatzyl u HIV, xi testijiet tal-aċidu nukleju tal-HIV jistgħu jagħtu riżultat pożittiv falz.

Ittestjar seroloġiku

L-iskrinjar għal HBV, HCV, HIV u agenti infettivi oħra għandu jsir skont il-linji gwida kliniċi qabel il-ġbir taċ-ċelloli għall-manifattura (ara s-sezzjoni 4.2). Materjal tal-lewkaferezi minn pazjenti b'infezzjoni attiva tal-HIV attiv, tal-HBV attiv, jew tal-HCV mhux se jiġi aċċettat għall-manifattura.

Donazzjoni ta' demm, organi, tessuti u ċelluli

Pazjenti trattati b'Aucatzyl m'għandhomx jagħtu demm, organi, tessuti u ċelluli għal trapjant. Din l-informazzjoni hija pprovduta fil-Kard tal-Pazjent li għandha tingħata lill-pazjent wara t-trattament.

Limfoma attiva tas-CNS

Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' dan il-prodott mediċinali f'pazjenti b'limfoma attiva tas-CNS definita bħala metastasi fil-moħħ ikkonfermata permezz ta' immaġni. Pazjenti asintomatiċi b'massimu ta' marda tas-CNS-2 (definita bħala ċelluli bojod tad-demm < 5/ μ L fil-fluwidu spinali ċerebrali bil-preżenza ta' limfoblasti) mingħajr bidliet newroloġiċi klinikament evidenti ġew ittrattati b'Aucatzyl, madankollu, id-data hija limitata f'din il-popolazzjoni. Għalhekk, il-benefiċċju/riskju ta' Aucatzyl ma ġiex stabbilit f'dawn il-popolazzjonijiet.

Mard konkomitanti

Pazjenti bi storja ta' jew b'disturb attiv tas-CNS jew b'funzjoni renali, tal-fwied, pulmonari jew kardijaka inadegwata ġew esklużi mill-istudji. Dawn il-pazjenti x'aktarx ikunu aktar vulnerabbli għall-konsegwenzi tar-reazzjonijiet avversi deskritti hawn taħt u jeħtieġu attenzjoni speċjali.

Trattament minn qabel b'terapija kontra CD19

Aucatzyl mhuwiex rakkomandat jekk il-pazjent ikollu marda CD19-negattiva jew status CD19 mhux ikkonfermat.

Segwitu fit-tul

Il-pazjenti huma mistennija li jiġu rreġistrati fi studju jew f'reġistru ta' segwitu fit-tul sabiex jifhmu aħjar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' Aucatzyl.

Kontenut ta' sodju

Dan il-prodott mediċinali fih 1 131 mg sodium f'kull doża fil-mira, ekwivalenti għal 57% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Kontenut tal-potassju

Dan il-prodott mediċinali fih 39 mg potassju għal kull doża fil-mira, ekwivalenti għal 1 % tal-konsum minimu ta' kuljum rakkomandat mill-Organizzazzjoni Dinjija tas-Saħħa (WHO) ta' 3.51 g potassju għal adult.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

L-użu profilattiku ta' kortikosteroidi sistemiċi jista' jinterferixxi mal-attività ta' Aucatzyl. Għalhekk, l-użu profilattiku ta' kortikosteroidi sistemiċi mhuwiex rakkomandat qabel l-infuzjoni (ara sezzjoni 4.2).

L-għoti ta' tocilizumab jew kortikosteroidi għat-trattament ta' CRS u ICANS ma affettwax ir-rata jew il-firxa ta' espansjoni u l-persistenza.

Vaċċini ħajjin

Is-sigurtà tal-immunizzazzjoni b'vaċċini virali ħajjin waqt jew wara t-trattament b'Aucatzyl ma gietx studjata. Bħala miżura ta' prekawzjoni, it-tilqim b'vaċċini ħajjin mhuwiex rakkomandat għal mill-inqas 6 ġimgħat qabel il-bidu tal-kimoterapija limfodepletattiva, matul it-trattament b'Aucatzyl, u sal-irkupru immunitarju wara t-trattament.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

L-istatus tat-tqala ta' nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jiġi vverifikat qabel ma jinbeda trattament b'Aucatzyl. Aucatzyl mhuwiex rakkomandat għal nisa li jistgħu joħorġu tqal li ma jkunux qed jużaw kontraċezzjoni.

Ara l-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni għal terapija limfodepletattiva għal informazzjoni dwar il-htieġa għal kontraċezzjoni effettiva f'pazjenti li jirċievu l-kimoterapija limfodepletattiva.

M'hemmx biżżejjed data dwar l-espożizzjoni biex tiġi pprovduta rakkomandazzjoni dwar id-durata tal-kontraċezzjoni wara trattament b'Aucatzyl.

Tqala

Hemm data limitata dwar l-użu ta' obecabtagene autoleucel f'nisa tqal. Ma sarux studji dwar it-tossicità riproduttiva u tal-iżvilupp tal-annimali b'Aucatzyl biex jiġi evalwat jekk jistax jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqila (ara sezzjoni 5.3).

Mhux magħruf jekk obecabtagene autoleucel għandux il-potenzjal li jiġi trasferit lill-fetu. Abbażi tal-mekkanizmu ta' azzjoni, jekk iċ-ċelluli trasdotti jaqsmu l-plaċenta, jistgħu jikkawżaw tossicità għall-fetu, inkluża limfoċitopenja taċ-ċelluli B. Għalhekk, Aucatzyl mhuwiex rakkomandat għal nisa li huma tqal. Nisa tqal għandhom jingħataw parir dwar ir-riskji potenzjali għall-fetu.

It-tqala wara terapija b'Aucatzyl għandha tiġi diskussa mat-tabib li jkun qed jagħti t-trattament.

Għandha tiġi kkunsidrata valutazzjoni tal-livelli ta' immunoglobulina u ċelluli B fi trabi tat-twelid ta' ommijiet ittrattati b'Aucatzyl.

Treddigh

Mhux magħruf jekk iċ-ċelluli ta' obecabtagene autoleucel jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem jew jiġux trasferiti lit-tarbija li tkun qed terda'. Ir-riskju għat-tfal żgħar li jkunu qed jitreddgħu mhux eskluż. Nisa li jkunu qed iredgħu għandhom jiġu avżati mit-tabib kuranti dwar ir-riskju potenzjali għat-tarbija li tkun qed terda'.

Fertilità

M'hemm l-ebda data klinika dwar l-effett ta' Auczyl fuq il-fertilità. L-effetti fuq il-fertilità tal-irgħiel u tan-nisa ma ġewx evalwati fi studji fuq l-annimali.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Auczyl għandu effett qawwi ħafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Minhabba l-potenzjal għal avvenimenti newroloġiċi, inkluż status mentali mibdul jew aċċessjonijiet, il-pazjenti għandhom jibqgħu lura milli jsuqu jew joperaw magni tqal jew potenzjalment perikolużi sa mill-inqas 8 ġimgħat wara l-infuzjoni jew sakemm l-avveniment newroloġiku jiġi riżolt mit-tabib li jkun qed jagħti t-trattament.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni mhux tal-laboratorju ta' kwalunkwe grad inkludew CRS (68.5 %), infezzjonijiet -patoġenu mhux speċifikat (44.9 %), uġiġ muskuloskeletal (31.5 %), deni (29.1 %), uġiġ (27.6 %), dardir (26.0 %), dijarea (25.2 %), uġiġ ta' ras (23.6 %), għeja (22.0 %) u emorraġija (21.3 %).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni mhux tal-laboratorju ta' grad 3 jew oghla kienu infezzjonijiet - patoġenu mhux speċifikat (24.4 %), newtropenija bid-deni (23.6 %), infezzjonijiet virali (13.4 %), u disturbi infettivi batterjali (11.0 %).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni ta' kwalunkwe grad inkludew infezzjonijiet - patoġenu mhux speċifikat (20.5 %), newtropenija bid-deni (13.4 %), ICANS (9.4 %), CRS (7.9 %), sepsis (7.9 %) u deni (7.1 %).

L-aktar anormalitajiet komuni tal-laboratorju ta' grad 3 jew 4 inkludew newtropenija (98.4 %), tnaqqis fil-lewkoċiti (97.6 %), tnaqqis fil-limfoċiti (95.3 %), tromboċitopenja (77.2 %), u anemija (65.4 %).

Il-kimoterapija limfodepletattiva qabel l-ghoti ta' Auczyl tikkontribwixxi wkoll għall-anormalitajiet tal-laboratorju.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

It-Tabella 4 tiġbor fil-qosor ir-reazzjonijiet avversi f'total ta' 127 pazjent esposti għal Auczyl fl-istudju FELIX ta' Fażi Ib u Fażi II. Dawn ir-reazzjonijiet huma pprezentati skont is-sistema tal-Klassifika tal-Organi tad-Dizzjunarju Mediku għall-Attivitajiet Regolatorji u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), u komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma pprezentati f'ordni ta' serjetà dejjem tonqos.

Tabella 4: Reazzjonijiet avversi tal-medicina identifikati b'Auczyl

Sistema tal-klassifika tal-organi (SOC)	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
	Komuni ħafna	Infezzjonijiet - patoġenu mhux speċifikat Disturbi infettivi batterjali COVID-19 Disturbi infettivi virali minbarra COVID-19 Disturbi infettivi fungali Sepsis
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		

Sistema tal- klassifika tal- organi (SOC)	Frekwenza	Reazzjoni avversa
	Komuni hafna	Newtropsenja ^a Lewkopenja ^a Limfopenja ^a Tromboċitopenja ^a Anemija ^a Newtropsenja bid-deni Koagulopatija
Disturbi fis-sistema immuni		
	Komuni hafna	Sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokini
	Komuni	Ipogammaglobulinemija Limfoistijoċitozi emofagoċitika Marda tal-graft kontra ospitant
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		
	Komuni hafna	Tnaqqis fl-aptit
Disturbi psikjatriċi		
	Komuni	Delirju ^b
Disturbi fis-sistema nervuża		
	Komuni hafna	Uġiġħ ta' ras Sindromu ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni Enċefalopatija ^c Sturdament
	Komuni	Rogħda
Disturbi fil-qalb		
	Komuni hafna	Takikardija
	Komuni	Arritmija Insuffiċjenza Kardijaka Palpitazzjonijiet
Disturbi vaskulari		
	Komuni hafna	Pressjoni baxxa Emorraġija
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
	Komuni hafna	Sogħla
Disturbi gastro-intestinali		
	Komuni hafna	Dardir Dijarea Rimettar Uġiġħ addominali Stitikezza
	Komuni	Stomatite
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		
	Komuni hafna	Raxx
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		
	Komuni hafna	Uġiġħ muskuloskeletal
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		
	Komuni hafna	Deni Uġiġħ Għeja Edema
	Komuni	Tertir bil-bard
Investigazzjonijiet		
	Komuni hafna	Alanine aminotransferase miżjud ^a Tnaqqis fil-piż

Sistema tal-klassifika tal-organi (SOC)	Frekwenza	Reazzjoni avversa
		Iperferritinemija Aspartate aminotransferase miżjuda ^a
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		
	Komuni	Reazzjoni relatata mal-infużjoni

^a Frekwenza bbażata fuq parametru tal-laboratorju Grad 3 jew ogħla.

^b Delirju jinkludi aġitazzjoni, delirju, diżorjentament, alluċinazzjoni, irritabilità.

^c L-enċefalopatija tinkludi afasja, disturb konjittiv, stat konfużjonali, livell ta' għarfien imdejjaq, disturb fl-attenzjoni, disartrija, disgrafija, enċefalopatija, letargija, indeboliment tal-memorja, bidliet fl-istatus mentali, sindromu ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri, hebla.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokini

CRS kien irrappurtat fi 68.5 % tal-pazjenti, inkluż CRS ta' grad 3 fi 2.4 % tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu tas-CRS ta' kwalunkwe grad kien ta' 8 ijiem wara l-ewwel infużjoni (medda: 1-23 jum) b'tul medjan ta' 5 ijiem (medda: 1-Jum 21).

Fl-istudju FELIX, 80 % tal-pazjenti li esperjenzaw CRS kellhom ≥ 5 % blasts fil-BM tagħhom fil-hin tal-limfodeplezzjoni, b'39 % tal-pazjenti jipprezentaw blast > 75 % fil-BM tagħhom. L-aktar manifestazzjonijiet komuni ta' CRS fost pazjenti li esperjenzaw CRS kienu jinkludu deni (68.5 %), pressjoni baxxa (25.2 %) u ipoksja (11.8 %).

Il-maġġoranza tal-pazjenti esperjenzaw CRS wara l-ewwel iżda qabel it-tieni infużjoni ta' Aucatzyl. Mis-87 pazjent li esperjenzaw CRS, għal 64.3 % CRS seħh wara l-ewwel, iżda qabel it-tieni infużjoni ta' Aucatzyl bi żmien medjan għall-feġġa ta' 6 ijiem (medda: 3-9 ijiem). Iż-żmien medjan għall-feġġa wara t-tieni infużjoni kien ta' jumejn (medda: jum 1-jumejn). It-trattament primarju għas-CRS kien tocilizumab (75.9 %), b'pazjenti jirċievu wkoll kortikosteroidi (22.9 %) u terapiji oħra kontra ċ-ċitokini (13.8 %), ara s-sezzjoni 4.4.

Limfoistijocitożi emofagoċitika (HLH)/sindrome tal-attivazzjoni tal-makrofagi (MAS)

HLH/MAS, inklużi reazzjonijiet severi u ta' theddida għall-ħajja jistgħu jseħhu wara trattament b'Aucatzyl. HLH/MAS kien irrappurtat f'1.6 % tal-pazjenti u inkluda avvenimenti ta' grad 3 u grad 4 bi żmien għall-feġġa f'jum 22 u f'jum 41, rispettivament. Pazjent wiehed esperjenza avveniment fl-istess hin ta' ICANS wara infużjoni ta' Aucatzyl (ara s-sezzjoni 4.4).

Sindromu ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni

ICANS kien irrappurtat f'29 pazjent (22.8 %). ICANS ta' Grad ≥ 3 seħhew f'9 pazjenti (7.1 %) wara trattament b'Aucatzyl. Pazjent wiehed (1.1 %) esperjenza ICANS ta' grad 4. L-aktar sintomi komuni kienu jinkludu stat konfużjonali (9.4 %) u roġda (4.7 %).

Fl-istudju FELIX, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li esperjenzaw ICANS (89.7 %) u l-pazjenti kollha li esperjenzaw ICANS ta' grad ≥ 3 kellhom blasts > 5 % fil-BM tagħhom fiż-żmien tat-trattament limfodepletattiv. Fost il-pazjenti li esperjenzaw ICANS ta' grad ≥ 3 , 5 pazjenti pprezentaw blasts > 75 % fil-BM tagħhom.

Iż-żmien medjan għall-bidu ta' avvenimenti ta' ICANS kien ta' 12-il jum (medda: 1-31 jum) b'durata medjana ta' 8 ijiem (medda: 1-53 jum). Iż-żmien medjan għall-feġġa tal-avvenimenti tal-ICANS wara l-ewwel infużjoni u qabel it-tieni infużjoni kien ta' 8 ijiem (medda: 1-10 ijiem) u 6.5 ijiem (medda: 2-22 jum) wara t-tieni infużjoni. Il-feġġa ta' ICANS wara t-tieni infużjoni seħhet fil-maġġoranza tal-pazjenti (62.1 %).

Erbgħa u ghoxrin pazjent irċevew trattament għal ICANS. Il-pazjenti kollha trattati rċevew doża għolja ta' kortikosteroidi u 12-il pazjent irċevew anti-epilettici b'mod profilattiku (ara s-sezzjoni 4.4).

Ċitopenja mtawwla

Fost is-sett ta' sigurtà (N=127), iż-żmien medjan mill-jum tal-infużjoni ta' Aucatzyal sal-irkupru tan-newtrofili għal $\geq 0.5 \times 10^9/L$ u $\geq 1 \times 10^9/L$ (ibbażat fuq l-għedud waqt l-iskrinjar) kien ta' 0.8 xhur u 1.9 xhur, rispettivament.

Ċitopenji ta' Grad ≥ 3 fl-ewwel xahar wara l-infużjoni ġew osservati fi 68.5 % tal-pazjenti u inkludew newtrogenija (57.5 %) u tromboċitopenija (52.0 %). Ċitopenji ta' Grad 3 jew oghla fix-xahar 3 wara l-infużjoni ta' Aucatzyal ġew osservati f' 21.3 % tal-pazjenti u inkludew newtrogenija (13.4 %) u tromboċitopenija (13.4 %) (ara s-sezzjoni 4.4).

Infezzjonijiet

Infezzjonijiet wara infużjoni ta' Aucatzyal (il-grad kollha) sehhew f' 70.9 % tal-pazjenti. Infezzjonijiet mhux tal-COVID-19 ta' Grad 3 jew 4 sehhew f' 44.9 % tal-pazjenti inklużi infezzjonijiet ta' patoġenu mhux speċifikat (24.4 %), batterjali (11.0 %), sepsis (10.2 %), virali (5.5 %), u fungali (4.7 %).

Infezzjonijiet fatali ta' patoġenu mhux speċifikat ġew irrappurtati f' 0.8 % tal-pazjenti. Sepsis fatali sehhew fi 3.9 % tal-pazjenti.

Newtrogenija bid-deni ta' Grad 3 jew oghla ġiet osservata fi 23.6 % tal-pazjenti wara infużjoni ta' Aucatzyal u tista' tkun konkorrenti ma' CRS (ara s-sezzjoni 4.4).

Ipagammaglobulinemija

Ipagammaglobulinemija ġiet irrappurtata f' 9.4 % tal-pazjenti, ittrattati b' Aucatzyal inklużi 2 każijiet (1.6 %) ta' ipogammaglobulinemija ta' Grad 3 (ara s-sezzjoni 4.4).

Immunogeniċità

L-immunogeniċità umorali ta' Aucatzyal tkejjlet bl-użu ta' assaġġ għall-iskoperta ta' antikorpi kontra l-medicina kontra Aucatzyal. Fl-istudju FELIX, 8.7 % tal-pazjenti ttestjaw pożittivi għal antikorpi CAR anti-CD19 qabel l-infużjoni. Antikorpi CAR anti-CD19 indotti minn trattament ġew skoperti f' 1.6 % tal-pazjenti. M'hemm l-ebda evidenza li l-preżenza ta' antikorpi CAR anti-CD19 pre-eżistenti jew wara l-infużjoni taffettwa l-effettività, is-sigurtà, l-espansjoni inizjali u l-persistenza ta' Aucatzyal.

L-immunogeniċità ċellulari ta' Aucatzyal tkejjlet bl-użu ta' assaġġ tal-ispot immunosorbenti relatat ma' enzimi għall-iskoperta ta' risponsi taċ-ċelluli T, imkejla bil-produzzjoni ta' interferon gamma (IFN- γ), għat-tul shih tal-CAR anti-CD19. 3.1 % biss (3/96) tal-pazjenti ttestjaw pożittivi fil-qari tal-immunogeniċità ċellulari (IFN- γ) wara l-infużjoni. M'hemm l-ebda evidenza li l-immunogeniċità ċellulari taffettwa l-kinetiki tal-espansjoni inizjali u l-persistenza ta' Aucatzyal, jew is-sigurtà jew l-effettività ta' Aucatzyal.

Tumuri malinni sekondarji

Kien hemm każijiet tar-reazzjoni(jiet) avversa/i li ġejjin irrappurtati wara trattament bi prodotti ohra taċ-ċelluli CAR T, li jistgħu jsejnhu wkoll wara trattament b' Aucatzyal: tumuri malinni sekondarji ta' oriġini taċ-ċelluli T.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla fl-[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Waqgħ studji kliniċi, okkorrenzi ta' doża eċċessiva ġew osservati fl-ghoti tal-ewwel doża fi 3.9 % tal-pazjenti. Il-5 pazjenti kollha kellhom massa kbira ta' tumur u kellhom jirċievu l-ewwel doża ta' 10×10^6 iżda rċevew doża oġġla bejn 68 u 103×10^6 ċelluli CAR T. CRS, ICANS u HLH, inklużi avvenimenti severi, ġew osservati f'pazjenti li esperjenzaw doża eċċessiva. F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, kwalunkwe reazzjoni avversa għandha tiġi ttrattata skont il-gwida pprovduta (ara sezzjoni 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, terapija taċ-ċelluli u tal-ġeni antineoplastiċi, Kodiċi ATC: L01XL12.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Obecabtagene autoleucel hija immunoterapija awtologa li tikkonsisti miċ-ċelluli T tal-pazjent stess imfassla biex jesprimu CAR li jirrikonoxxi ċelluli CD19 fil-mira permezz tad-domain li jorbot l-ibridoma (CAT) murina CAT13.1E10. L-involvement ta' ċelluli T CAR-pożittivi anti-CD19 (CAT) ma' ċelloli fil-mira espressi minn CD19, bħal ċelluli tal-kanċer u ċelluli B normali, iwassal għall-attivazzjoni taċ-ċelluli T CAR-pożittivi anti-CD19 (CAT) u sinjalazzjoni downstream permezz tad-dominju CD3-zeta. Il-proliferazzjoni u l-persistenza miċ-ċelluli T CAR-pożittivi anti-CD19 (CAT) wara l-attivazzjoni huma msaħħa bil-preżenza tad-dominju ko-stimulatorju 4-1BB. Dan it-twaħħil ma' CD19 jirriżulta f'attività kontra t-tumur u fil-qtil ta' ċelluli fil-mira li jesprimu CD19.

Studji juru li obecabtagene autoleucel għandu rata-off veloċi ta' $3.1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ tad-dominju ta' rbit ta' CD19 tiegħu.

Effetti farmakodinamiċi

Livelli fis-serum ta' ċitokini bħal IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ , u fatturi li jstimulaw il-kolonji tal-makrofagi tal-granuloċiti ġew evalwati qabel u sa 3 xhur wara l-infużjoni ta' obecabtagene autoleucel. L-oġġla elevazzjoni taċ-ċitokini fil-plażma ġiet osservata fil-jum 28 tal-infużjoni ta' obecabtagene autoleucel u l-livelli reġġu lura għal-linja bażi sa xahar 3.

Minhabba l-effett fuq il-mira ta' obecabtagene autoleucel, huwa mistenni perjodu ta' aplasja taċ-ċelluli B.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' obecabtagene autoleucel hija bbażata fuq ir-riżultati tal-istudju FELIX (EU CT numru 2024-512903-38-00), studju open-label, multicentriku, ta' fergħa waħda ta' Fażi Ib/II ta' obecabtagene autoleucel f'pazjenti adulti b'r/r B ALL.

Ir-riżultat primarju tal-Koorti IIA kien ir-rata ta' remissjoni totali definita bħala proporzjon ta' pazjenti li kisbu remissjoni shiħa (CR) jew remissjoni shiħa b'irkupru ematoloġiku mhux komplut (CRi) kif ivvalutat minn Kumitat għal Rieżami ta' Rispons Indipendenti (IRRC) u r-riżultati sekondarji kienu jinkludu t-tul ta' remissjoni (DOR), rata ta' remissjoni shiħa (CRR) u proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons negattiv għal marda residwa minima (MRD, minimal residual disease).

Pazjenti fl-istudju pivotali kienu adulti (≥ 18 -il sena) b'r/r CD19+ B ALL, preżenza ta' $\geq 5\%$ blasts f'BM waqt l-iskrinjar u espressjoni kkonfermata ta' CD19 wara terapija bi blinatumomab. L-istatus ta' rikaduta jew refrattorju kien definit kif ġej: marda refrattarja primarja, l-ewwel rikaduta wara remissjoni li ddum ≤ 12 -il xahar, r/r lewkimja limfoblastika akuta (ALL) wara 2 jew aktar linji preċedenti ta' terapija sistemika, jew r/r ALL mill-inqas aktar minn 3 xhur wara HSCT alloġeniku. Pazjenti b'ALL pożittiv fil-kromożomi ta' Philadelphia kienu eligibbli jekk kienu intolleranti għal jew ma kisbux suċċess b'2 linji ta' xi inibitur tat-tyrosine kinase (TKI) jew b'linja waħda ta' TKI tat-tieni generazzjoni, jew jekk it-terapija tat-TKI kienet kontra-indikata. Pazjenti b'terapija mmirata għal CD19 minn qabel minbarra blinatumomab ġew esklużi. It-trattament kien jikkonsisti f'kimoterapija limfodepletattiva segwita minn obecabtagene autoleucel bħala infużjoni ta' doża maqsuma b'doża mmirata totali ta' 410×10^6 ċelluli T vijabbli CD19 CAR-pożittivi (ara s-sezzjoni 4.2).

Fil-Koorti IIA pivotali, 113-il pazjent ġew lewkoferizzati (sett lewkoferizzat) u 94 (83.2 %) pazjent ġew ittrattati b'mill-inqas infużjoni waħda ta' obecabtagene autoleucel (sett infuż): 19-il pazjent waqfu mingħajr ma rċewew infużjoni għal raġunijiet relatati ma' mewta (12-il pazjent), reazzjoni avversa (sepsis newtopenika relatata mal-marda bażi [pazjent 1]) u deċiżjoni ta' tabib (pazjent 1). Hamsa minn 113-il pazjent lewkaferizzati (4.4 %) ma rċewew infużjoni ta' obecabtagene autoleucel minhabba kwistjonijiet relatati mal-manifattura.

L-età medjana tal-94 pazjent infużi kienet ta' 50 sena; li fosthom, 83 pazjent kellhom età ta' 26 sena u aktar. Id-distribuzzjoni tas-sess tal-pazjenti rġiel u nisa infużi b'obecabtagene autoleucel kienet ugwali, b'47 raġel u 47 mara. Sebghin pazjent kienu bojod (74.5 %); 29 pazjent (30.9 %) kienu ta' etniċità Ispanika jew Latina (Tabella 5).

Tmienja u tmenin pazjent (93.6 %) irċewew terapija ta' bejn fażi ta' terapija u ohra (eż., kimoterapija, inotuzumab ozogamicin, TKIs) bejn il-lewkaferezi u l-kimoterapija limfodepletattiva għall-kontroll tal-massa tat-tumur. Il-pazjenti kollha rċewew infużjoni ta' obecabtagene autoleucel f'jum 1 u ddaħħlu l-isptar sa jum 10 bħala minimu.

Tabella 5: Karatteristiċi demografiċi tal-linja bażi u relatati mal-mard għall-istudju FELIX(Koorti IIA)

	Sett infuż (N=94)	Sett lewkaferizat (N=113)
Età medjana, medda (snin)	50 (20 – 81)	49 (20 – 81)
Kategorija ta' età (snin), n (%)		
≥ 18-il sena u ≤ 25 sena	11 (11.7)	13 (11.5)
> 25 sena	83 (88.3)	100 (88.5)
Sess, n (M/F)	47M/47F	61M/52F
Razza, n (%)		
Kawkasjana	70 (74.5)	87 (77.0)
Status pożittiv għall-kromożomi ta' Philadelphia (BCR-ABL pożittiv), n (%)	25 (26.6)	26 (23.0)
Linji medjani ta' trattament preċedenti, n (medda)	2 (1 – 6)	2 (1 – 6)
≥ 3 linji preċedenti, n (%)	29 (30.9)	35 (31.0)
Refrattarji għall-aħħar linja ta' terapija preċedenti, n (%)	51 (54.3)	60 (53.1)
HSCT preċedenti, n (%)	36 (38.3)	43 (38.1)
Blinatumomab preċedenti, n (%)	33 (35.1)	42 (37.2)
Inotuzumab preċedenti, n (%)	30 (31.9)	37 (32.7)
% tal-blast tal-BM fil-limfodeplezzjoni, medjan (firxa)	43.5 (0 – 100)	43.5 (0 – 100)
% tal-blast tal-BM fil-limfodepletazzjoni, n (%)		
> 75 %	30 (31.9)	30 (26.5)
> 20 % sa 75 %	27 (28.7)	27 (23.9)
5 sa 20 %	14 (14.9)	14 (12.4)
< 5 %	23 (24.5)	23 (20.4)
Neqsin	0	19 (16.8)
Mard ekstramedullari waqt limfodeplezzjoni, n (%)	19 (20.2)	21 (18.6)

ABL = lewkimja murina ta' Abelson; BCR = breakpoint tar-reġun tal-cluster; BM = mudullun; F = HSCT fuq in-nisa = trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici; M = raġel.

L-analiżi primarja tal-effikaċja giet evalwata f'pazjenti li rċewew mill-inqas infużjoni wahda ta' obecabtagene autoleucel (sett infuż) fil-Koorti IIA pivotali tal-istudju FELIX (Tabella 6). Mill-94 pazjent fis-sett infuż, id-doża medjana riċevuta kienet 410×10^6 ċelluli T vijabbli CD19 CAR-pożittivi (medda: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR-pożittivi ċelluli T vijabbli). Hamsa u tmenin pazjent (90.4 %) irċewew id-doża fil-mira totali ta' 410×10^6 ċelluli T vijabbli CD19 CAR-pożittivi. Sitt pazjenti (6.4 %) irċewew l-ewwel doża biss, primarjament minhabba reazzjonijiet avversi (3.2 %), mard progressiv (1.1 %), kwistjonijiet relatati mal-manifattura (1.1 %) u mewt (1.1 %). Iż-żmien medjan tal-manifattura mill-irċevuta tal-lewkaferiżi saċ-ċertifikazzjoni tal-prodott kien ta' 20 jum (medda: 17-43 jum) u iż-żmien medjan mill-lewkaferiżi għal infużjoni ta' obecabtagene autoleucel kien ta' 35.5 jum (medda: 25-92 jum). Is-segwitu medjan (id-durata mill-ewwel infużjoni sad-data tal-qtugħ 7 ta' Frar 2024) kien ta' 20.25 xahar (medda: 13-30 xahar).

Ir-rata ta' MRD negattiva tar-riżultat sekondarju fost l-individwi tar-rata ta' remissjoni ġenerali (ORR = CR jew CRi) giet evalwata permezz ta' sekwenzar tal-ġenerazzjoni li jmiss, reazzjoni katina tal-polimerazi u ċitometrija tal-fluss.

Tabella 6: Analizi tal-effikaċja (Koorti IIA)

	Sett infuż (N=94)	Sett lewkaferizat (N=113)
Rata ta' remissjoni ġenerali (ORR: CR + CRi)		
n (%)	72 (76.6)	72 (63.7)
95 % CI (%)	(66.7, 84.7)	(54.1, 72.6)
Remissjoni kompleta (CR, Complete remission) fi kwalunkwe hin		
n (%)	52 (55.3)	55 (48.7)

	Sett infuż (N=94)	Sett lewkaferizat (N=113)
95 % CI (%)	(44.7, 65.6)	(39.2, 58.3)
Rata negattiva għall-MRD fost CR jew CRi (NGS/PCR/ċitometrija tal-fluss)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88.9)	64 (88.9)
95 % CI (%)	(79.3, 95.1)	(79.3, 95.1)
Durata tar-remissjoni (DOR)		
N ^b	72	72
Medjan f'xhur ^c	14.06	14.06
95 % CI (medda f'xhur)	(8.18, NE)	(8.18, NE)

BM = mudullun; BOR = l-aħjar rispons ġenerali wara l-infuzjoni ta' AUCATZYL; CI = intervall ta' kunfidenza; CR = remissjoni sħiħa; CRi = remissjoni sħiħa b'irkupru mhux komplut tal-għedudd; DOR = id-durata tar-remissjoni; FACS = issortjar taċ-ċelluli attivati bil-fluorexxenza; MRD = marda residwa minima; IRRC = Kumitat Indipendenti ta' Rieżami tar-Reazzjoni; NE = mhux stimabbli; NGS = sekwenzar tal-ġenerazzjoni li jmiss; ORR = rata ta' remissjoni ġenerali; PCR = reazzjoni katina tal-polimerazi; SCT = trapjant taċ-ċelluli staminali.

^a Pazjenti f' remissjoni minn IRRC b'BM negattiv għall-MRD minn ClonoSEQ NGS/PCR/FACS ċentrali.

^b Pazjenti li kisbu BOR ta' CR jew CRi.

^c B'ċensura għal SCT u terapija ġdida oħra kontra l-kanċer.

Fost il-pazjenti ta' 26 sena u aktar fis-sett infuż (N=83), l-ORR kienet ta' 78.3 % (95% CI [intervall ta' kunfidenza]: 67.9, 86.6) b'rata CR ta' 57.8 % (95% CI: 46.5, 68.6). Id-DOR medjana kienet ta' 14.1-il xahar (95% CI: 8.1, NE [ma jistax jiġi stmat]) fil-pazjenti li wrew rispons.

Fost il-pazjenti li rċewew id-doża totali rakkomandata ta' 410×10^6 ċelluli T vijabbli CAR-pożittivi, ir-rata ORR kienet 81.2 % b'rata CR ta' 61.2 %. Id-DOR medjan kien ta' 14.1-il xahar (95 % CI: 8.2, NE) f'pazjenti li rrispondew. Għal 9 pazjenti (9.6 %) li ma rċewewx id-doża fil-mira, inklużi 6 pazjenti li rċewew biss l-ewwel doża, ir-rata ORR kienet 33.3 % b'rata CR ta' 0 %. Id-DOR medjan kien ta' 5.2 xhur (95 % CI: NE, NE) f'pazjenti li rrispondew (CRi).

Għal pazjenti li rċewew iż-żewġ dożi (N=88; 93.6 %), pazjenti li rċewew l-ewwel doża aktar baxxa ta' 10×10^6 ċelluli (> 20 % blasts f'BM, piż għoli ta' mard, N=56) kellhom ORR numerikament aktar baxx (75.0 %; 95 % CI: 61.6, 85.6 %) minn pazjenti li rċewew l-ewwel doża 100×10^6 ċelluli (≤ 20 % blasts f'BM, piż baxx tal-mard, N=32) (87.5 %; 95 % CI: 71.0, 96.5). Id-DOR medjan kien ta' 12.5-il xahar (95 % CI: 7.1, NE) f'pazjenti li rrispondew, li rċewew ewwel doża aktar baxxa ta' 10×10^6 ċelluli u 14.2-il xahar (95 % CI: 10.7, NE) f'pazjenti li rrispondew, li rċewew l-ewwel doża oghla ta' 100×10^6 ċelluli.

Fost il-pazjenti li esperjenzaw rikaduta qabel il-bidu ta' terapiji godda kontra l-kanċer, 46.4 % kellhom rikaduta CD19-negattiva, 10.7 % kellhom rikaduta mħallta CD19, 42.9 % kellhom rikaduta pożittiva għal CD19.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati riżultati tal-istudji b'AUCATZYL f'wieħed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-B ALL. Ara s-sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku.

Approvazzjoni kondizzjonali

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' "approvazzjoni kondizzjonali". Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali mill-inqas darba fis-

sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif mehtieg.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Kinetika ċellulari

Il-farmakokinetika (PK) ta' obecabtagene autoleucel ġiet evalwata f'94 pazjent b'r/r CD19+ B ALL li rċevew doża medjana ta' 410×10^6 ċelluli T vijabbli CD19 CAR-pożittivi (medda: $10\text{-}480 \times 10^6$ CD19 T CAR-pożittivi vijabbli).

Espansjoni mgħaġġla seħhet wara l-infuzjoni tal-ewwel doża fil-maġġoranza tal-pazjenti u kompliet wara t-tieni doża sal-hin medjan tal-espansjoni massima għall-ogħla livell ($T_{\max}$) fil-jum 14 (medda: 2-55 jum).

It-tnaqqis tal-konċentrazzjonijiet ta' CAR T beda f'it wara jum 28 u lahaq konċentrazzjoni stabbilizzata minn xahar 6; b'persistenza massima osservata f'27.7 xahar.

Ġeneralment ġie osservat livell għoli ta' espansjoni irrispettivament mill-istatus tar-rispons (CR/CRi vs. mhux CR/non-CRi). Total ta' 84.6 % (22/26) tal-pazjenti li kellhom remissjoni kontinwa kellhom persistenza ta' CAR T kontinwa fl-aħħar valutazzjoni tal-laboratorju.

Tabella 7: Sommarju tal-parametri PK fid-demmi periferali skont il-BOR (Koorti IIA, sett infuż)

Parametru metrika	L-aħjar rispons ġenerali		B'mod ġenerali (N=94)
	CR/CRi (N=72)	Mhux CR/CRi (N=22)	
$C_{\max}$ (kopji/ μ g DNA)			
N	72	22	94
Medja ġeometrika (Geo-CV %)	117 381 (206.0)	107 465 (832.7)	114 982 (287.6)
Medda (min - mass)	2 120-478 000	129-600 000	129-600 000
$T_{\max}$ (jiem)			
N	72	22	94
Medjan	14	17	14
Medda (min - mass)	2-55	6-28	2-55
AUC _(0-28 jum) (kopji/ μ g DNA*jiem)			
N	68	14	82
Medja ġeometrika (Geo-CV %)	1 089 908 (236.0)	1 404 899 (186.4)	1 138 188 (225.6)
Medda (min - mass)	17 900-6 730 000	176 000-7 230 000	17 900-7 230 000

AUC_(jum 0-28) = żona taħt il-kurva ta' konċentrazzjoni-hin minn jum 0 sa jum 28; BOR = l-aħjar rispons ġenerali; $C_{\max}$ = konċentrazzjoni massima; CR = remissjoni shiħa; CRi = remissjoni shiħa b'irkupru mhux komplet tal-ghadd; DNA = aċidu deossiribonuklejk; Geo-CV % = koeffiċjent ġeometriku tal-varjazzjoni; PK = farmakokinetiku; $T_{\max}$ = hin għall-konċentrazzjoni massima.

Pazjenti li rċevew ewwel doża maqsuma ta' 10×10^6 ċelluli (> 20 % blast) urew espansjoni oghla taċ-ċelluli CAR T ($C_{\max}$ u AUC_{0-28d}) meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew ewwel doża maqsuma ta' 100×10^6 ċelluli ($\leq$ 20 % blast). Min-naħa tagħhom, pazjenti b'espansjoni għolja kellhom it-tendenza li jkollhom rati oghla ta' CRS u ICANS. Għalhekk, il-massa kbira ta' tumur hija l-fattur tar-riskju ewlieni għall-bidu tas-CRS u tal-ICANS.

Fl-istudju FELIX, il-piż medjan tal-ġisem kien ta' 75.75 kg (medda: 42.6-230.6 kg). Il-profil PK kien komparabbli bejn pazjenti b'piż tal-ġisem aktar baxx (< 75.75 kg) u oghla ($\geq$ 75.75 kg).

Popolazzjonijiet speċjali

Is-sess jew l-età (taħt il-65 sena, bejn 65 u 74 sena, u bejn 75 u 84 sena) ma kellhomx impatt sinifikanti fuq il-PK ta' Aucatzyl ($C_{\max}$, AUC_{jum 0-28} jew persistenza).

Id-data fil-popolazzjoni mhux bajda (Tabella 5) hija limitata wisq biex tinstilet xi konklużjoni dwar l-impatt tar-razza fuq il-parametri PK.

Ma sarux studji ta' Aucatzyl dwar l-indeboliment tal-fwied u tal-kliewi.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Aucatzyl jinkludi ċelluli T umani maħduma; għalhekk, m'hemm l-ebda analiżi *in vitro* rappreżentattiva, mudelli *ex vivo*, jew mudelli *in vivo* li jistgħu jindirizzaw b'mod preċiż il-karatteristiċi tossikoloġiċi tal-prodott uman. Għaldaqstant, ma sarux studji dwar it-tossikoloġija tradizzjonali użata għall-iżvilupp ta' prodotti mediċinali.

Ma sar l-ebda studju dwar il-karċinoġeniċità jew il-ġenotossiċità b'Aucatzyl. Ma sarux studji biex jiġu evalwati l-effetti ta' Aucatzyl fuq il-fertilità, ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Disodium edetate.

Phosphate buffered saline (PBS): potassium dihydrogen phosphate, sodium chloride, disodium phosphate, potassium chloride, ilma għall-injezzjonijiet.

Soluzzjoni ta' albumina umana.

Dimethyl sulfoxide (DMSO).

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

6 xhur f' ≤ -150 °C.

Ladarba jinħall: siegħa f'temperatura ambjentali.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aucatzyl għandu jinħażen fi stat ta' fwar tan-nitroġenu likwidu (≤ -150 °C) u għandu jibqa' ffrizāt sakemm il-pazjent ikun lest għat-trattament biex jiġi żgurat li jkun hemm ċelluli vijabbli disponibbli għall-ġhoti lill-pazjent. Il-prodott mediċinali mahlul mis-silġ m'għandux jerga' jiġi ffrizāt. Il-prodott ma għandux jiġi rradjat qabel jew waqt l-użu peress li dan jista' jwassal għall-inattivazzjoni tal-prodott.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara li jinħall mis-silġ tal-prodott mediċinali, ara s-sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih u apparat speċjali għall-użu, għall-amministrazzjoni jew għall-impjant

Borża/boroż tal-infużjoni tal-ethylene vinyl acetate b'tubu tal-mili ssiġillat u 2 portijiet ta' spike disponibbli, li fihom jew 10–20 mL dispersjoni taċ-ċelloli (boroż ta' 50 mL) jew 30–70 mL dispersjoni taċ-ċelloli (boroż ta' 250 mL). Kors ta' trattament individwali jinkludi 3 boroż ta' infużjoni jew aktar għad-doża totali ta' 410×10^6 ċelluli T vijabbli CD19 CAR-pożittivi. Kull borża tal-infużjoni hija ppakkjata individwalment fi ħdan overwrap f'cassette tal-metall. Cassettes tal-metall huma ppakkjati f'ModPak Modular Cryogenic Packout Kit. F'ModPak wiehed jistgħu jidhlu sa 4

cassettes. Jistgħu jkunu meħtieġa żewġ ModPak biex jittrasportaw in-numru massimu ta' 7 cassettes.

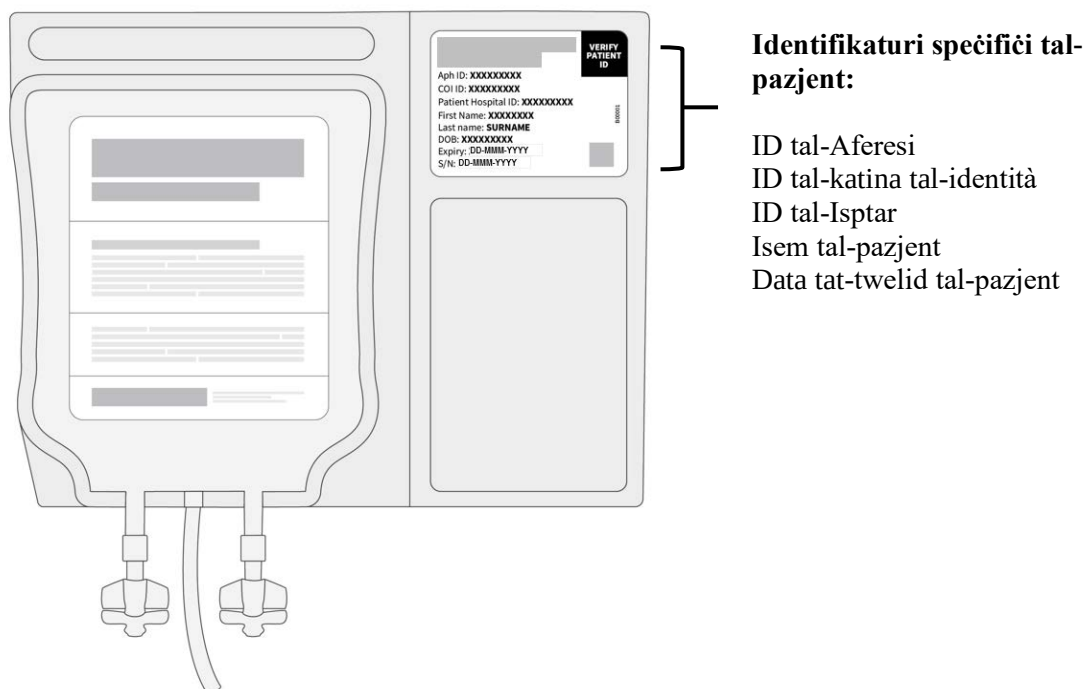
6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġjar iehor

Il-prodott ma għandux jiġi rradjat qabel jew waqt l-użu peress li dan jista' jwassal għall-inattivazzjoni tal-prodott.

Riċeviment u ħżin ta' Aucatzyl

- Aucatzyl huwa fornuta fil-fażi tal-fwar ta' cryoshipper tan-nitroġenu likwidu ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).
- Ikkonferma l-identità tal-pazjent. Iftaħ il-cryoshipper, ikseb l-RfIC u l-cassette(s) tal-metall. Iftaħ il-cassette(s) tal-metall biex tiegħu l-boroż tal-infużjoni fl-overwrap trasparenti tagħhom. L-identità tal-pazjent trid taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq l-RfIC ta' Aucatzyl li jinsab għewwa l-cryoshipper u fuq it-tikketti tal-boroż tal-infużjoni (ara Figura 2).
- Il-ħin barra mill-ambjent tan-nitroġenu likwidu tal-fażi tal-fwar għandu jinżamm għal minimu assolut biex jiġi evitat it-tidwib prematur tal-prodott (huwa rrakkomandat li ma jinqabżux 90 sekonda).
- Meta l-identità tal-pazjent ma taqbilx mal-RfIC jew mat-tikketta: Tagħmilx infużjoni tal-prodott. Ikkuntattja lil Autolus fuq 00800 0825 0829 jekk ikun hemm kwalunkwe diskrepanza bejn it-tikketti u l-identifikaturi tal-pazjent.
- Żomm il-borża/boroż tal-infużjoni fil-cassette(s) tal-metall, ittrasferixxi Aucatzyl għall-fażi tal-fwar ta' aċċess ikkontrollat fuq il-post tan-nitroġenu likwidu għall-ħażna $\leq -150^{\circ}\text{C}$ (sakemm ikun lest għat-trasferiment, għat-taħlil u għall-infużjoni).

Figura 2: Identifikaturi speċifiċi tal-pazjent



Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Aucatzyl għandu jiġi ttrasportat fil-faċilità f'kontenituri magħluqa, reżistenti għall-ksur u reżistenti għat-tnixxija.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem tal-bniedem ġenetikament modifikati. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jimmaniġġjaw Aucatzyl għandhom jieħdu l-prekawzjonijiet xierqa (jilbsu

ingwanti, ilbies protettiv u protezzjoni għall-ghajnejn) sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

Ippjanar qabel il-preparazzjoni ta' Aucatzyl

L-RfIC speċifiku għall-lott tal-pazjent u l-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Dożi se jiġu pprovduti fil-cryoshipper.

Ikkonferma li l-identifikaturi tal-pazjent fuq RfIC u l-boroż tal-infuzjoni jaqblu, (ara Figura 2).

1. Aghmel ċert li r-riżultati tal-valutazzjoni tal-BM tal-pazjent huma disponibbli (ara sezzi 4.2, Valutazzjoni tal-mudullun).
2. Il-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Dożi ta' Aucatzyl, ipprovdut mal-RfIC, jassisti d-determinazzjoni tal-kors tad-doża xierqa li għandha tingħata f'jum 1 (3 ijiem [$\pm$ jum 1] wara t-tlestija tal-kimoterapija limfodepletattiva) u jum 10 ($\pm$ jumejn). Irreġistra l-informazzjoni li ġejja fuq il-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Dożi:
 - a. Il-perċentwal tal-blast mill-valutazzjoni tal-BM tal-pazjent.
 - b. In-numru/i serjali tal-borża ta' Aucatzyl; in-numru tat-tip ta' borża meħtieġ għal kull doża; u l-volum speċifikat li għandu jingħata permezz ta' siringa (għad-doża ta' 10×10^6) traskritt mill-RfIC.
3. It-tlestija tal-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Dożi ta' Aucatzyl se tiggwida lit-tabib li jkun qed jagħti t-trattament dwar in-numru ta' boroż u d-doża rispettiva meħtieġa, u l-preparazzjoni ta' Aucatzyl għad-doża ta' jum 1 u jum 10 ($\pm$ jumejn), ara Figura 1.

Trasferiment u tidwib qabel l-infuzjoni

- Bl-użu tal-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Dożi mimli għal gwida, ittrasferixxi BISS il-cassette(s) / borża(boroż) tal-infuzjoni meħtieġa għall-jum tad-dożaġġ partikolari mill-ħażna ta' nitroġenu likwidu tal-fażi tal-fwar fuq il-post għal reċipjent ta' trasferiment xieraq (jiġifieri, cryoshipper tan-nitroġenu likwidu tal-fażi tal-fwar, li jżomm temperatura ≤ -150 °C) għat-trasport lejn il-post fejn tkun se tinħall il-borża.
- Ittrasferixxi l-cassette(s) meħtieġa wiehded, wiehded, billi tikkonferma n-numri serjali tal-borża ta' Aucatzyl u l-identifikaturi tal-pazjent fuq kull tikketta tal-borża tal-infuzjoni (ara Figura 2).
- Il-ħin barra mill-ambjent tan-nitroġenu likwidu tal-fażi tal-fwar għandu jinżamm għal minimu assolut biex jiġi evitat it-tidwib prematur tal-prodott (huwa rrakkomandat li ma jinqabżux 90 sekonda).
- Jekk tkun meħtieġa aktar minn borża tal-infuzjoni waħda f'gurnata ta' dożaġġ partikolari, dewweb il-kontenut ta' kull borża tal-infuzjoni waħda kull darba; Tnehhix boroż sussegwenti mill-ħażna tan-nitroġenu likwidu tal-fażi tal-fwar (≤ -150 °C) sakemm titlesta l-infuzjoni tal-borża preċedenti.
- Ħalli l-borża tal-infuzjoni ta' Aucatzyl fl-overwrap tagħha, holl f'temperatura ta' 37 °C billi tuża banju tal-ilma sakemm ma jkunx għad baqa' ċapep iffriżati viżibbli fil-borża. Kull borża għandha tiġi mmassaġġjata bil-mod sakemm iċ-ċelloli jkunu għadhom kif inħallu. Tidwib ta' kull borża tal-infuzjoni jiehu bejn 2 minuti u 8 minuti. Neħhi mill-banju tal-ilma jew mill-apparat tat-tahlil immedjatament wara li jitlesta t-tahlil. Neħhi b'attenzjoni l-borża ta' infuzjoni mit-tgeżwir ta' barra filwaqt li toqgħod attent(a) li tevita ħsara lill-borża u lill-ports.
- Ħallat bil-mod il-kontenut tal-borża biex tholl ċapep ta' materjal ċellulari u aġhti immedjatament lill-pazjent..
- Tergax tiffriża jew tkessaħ il-prodott imdewweb.

Miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

F'każ ta' espożizzjoni aċċidentali, għandhom jiġu segwiti linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal li jkun ġej mill-bniedem. Uċuh tax-xogħol u materjali li potenzjalment ġew f'kontatt ma' Aucatzyl għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq.

Prekawzzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li ġie f'kuntatt ma' Aucatzyl (skart solidu u likwidu) għandu jiġi ttrattat u mormi bħala skart potenzjalment infettiv f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1951/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>

ANNESS II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-
AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Autolus Limited
(The Nucleus)
Marshgate
Stevenage SG1 1FR
Ir-Renju Unit

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jippreżenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;

- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).
- **Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

Elementi ewlenin:

Disponibbiltà ta' tocilizumab u kwalifika tas-sit

Il-MAH se jiżgura li l-isptarijiet u ċ-ċentri assoċjati tagħhom li jagħtu Aucatzyl ikunu kkwalfikati skont il-programm ta' distribuzzjoni kkontrollat miftiehem billi:

- L-iżgurar ta' aċċess immedjat u fuq il-post għal tocilizumab għal kull pazjent qabel l-infużjoni ta' Aucatzyl. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli, iċ-ċentru tat-trattament irid ikollu aċċess għal miżuri alternattivi xierqa minflok tocilizumab għat-trattament tas-CRS.
- Li jiġi żgurat li l-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCP) involuti fit-trattament ta' pazjent ikunu lestew il-programm edukattiv.

Għodod ta' pariri dwar l-Edukazzjoni/Sikurezza

Qabel it-tnedija ta' Aucatzyl f'kull Stat Membru, il-MAH għandu jaqbel mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti fuq il-kontenut u fuq il-format tal-materjal edukattiv.

Gwida tal-professjonisti tal-kura tas-saħħa

Il-MAH għandu jiżgura li f'kull Stat Membru fejn Aucatzyl jitqiegħed fis-suq, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa kollha li huma mistennija li jippreskrivu, jagħtu, u jamministraw Aucatzyl għandhom jiġu pprovduti b'dokument ta' gwida biex:

- jimmonitorjaw u jimmaniġġjaw CRS u sinjali u sintomi newroloġiċi
- jimmonitorjaw u jimmaniġġjaw ICANS
- jiżguraw li reazzjonijiet avversi serji li jissuġġerixxu CRS jew ICANS jiġu rrapportati b'mod adegwat u xieraq
- jiżguraw li jkun hemm aċċess immedjat għal erbgħa u għoxrin siegħa għal tocilizumab, inibitur tar-riċettur IL-6, qabel l-infużjoni ta' Aucatzyl. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli, iċ-ċentru tat-trattament għandu jkollu aċċess għal miżuri alternattivi xierqa minflok tocilizumab għat-trattament tas-CRS.
- jipprovdi informazzjoni dwar ir-riskju ta' doża eċċessiva u żbalji fil-prodott mediċinali
- jipprovdi informazzjoni dwar ir-riskju ta' tumuri malinni sekondarji ta' oriġini taċ-ċelluli T
- jipprovdi informazzjoni dwar is-sigurtà u l-effettività fi studji ta' segwitu fit-tul u l-importanza li jsir kontribut għal studji bħal dawn

Kard tal-pazjent

Biex tinforma u tispjega lill-pazjenti dwar:

- ir-riskji ta' CRS u ICANS, assoċjati ma' Aucatzyl
- il-htieġa li jirrapportaw is-sintomi lit-tabib kuranti tagħhom immedjatament
- il-htieġa li jibqgħu qrib il-post (mhux iktar minn sagħtejn bogħod) fejn huma jkunu rċeev Aucatzyl għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infużjoni ta' Aucatzyl
- li l-pazjent ma jistax jagħti organi jew demm
- il-htieġa li jgħorr il-Karta tal-Pazjent f'kull hin

- **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Il-MAH għandu jtemm, fiż-żmien iddikjarat, il-miżuri hawn taht:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Biex jikkarakterizza ulterjorment l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' Auczyl f'pazjenti adulti b'lewkimja limfoblastika akuta tal-prekursur taċ-ċellola B rikaduta jew rifrattarja, il-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju ta' segwitu fit-tul ta' pazjenti li qabel gew ittrattati b'obecabtagene autoleucel, skont protokoll maqbul.	30 ta' Ġunju 2039
Studju tas-Sigurtà ta' Wara l-Awtorizzazzjoni Mhux ta' Intervent: Sabiex jikkarakterizza ulterjorment is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' Auczyl f'pazjenti adulti b'lewkimja limfoblastika akuta tal-prekursur taċ-ċellola B rikaduta jew rifrattarja, il-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju prospettiv abbażi ta' <i>data</i> minn registru.	30 ta' Ġunju 2045

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tiġi kkonfermata l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' Auczyl f'pazjenti adulti b'lewkimja limfoblastika akuta tal-prekursur taċ-ċellola B rikaduta jew rifrattarja, il-MAH għandu jissottometti r-riżultati finali tal-istudju kliniku FELIX, studju ta' Fażi Ib/II, open-label, ta' fergħa waħda ta' obecabtagene autoleucel f'pazjenti adulti b'lewkimja limfoblastika akuta tal-prekursur taċ-ċellola B rikaduta jew rifrattarja .	30 ta' Ġunju 2029
Sabiex tiġi kkonfermata l-effikaċja u s-sigurtà ta' Auczyl f'pazjenti adulti b'lewkimja limfoblastika akuta tal-prekursur taċ-ċellola B rikaduta jew rifrattarja, il-MAH għandu jissottometti r-riżultati ta' studju prospettiv, mhux ta' intervent li jinvestiga l-effikaċja u s-sigurtà abbażi ta' <i>data</i> mill-istess registru użat biex jikkarakterizza s-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' Auczyl, skont protokoll miftiehem.	31 ta' Lulju 2030

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA TA' MODPAK

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aucatzyl 410×10^6 ċelluli dispersjoni għall-infużjoni
obecabtagene autoleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Ċelloli T umani arrikkiti awtologi trażdotti *ex vivo* b'vettur lentivirali biex jesprimu riċettur antigeniku kimeriku (CAR) anti-CD19.

Din il-medicina fiha ċelloli li joriginaw mill-bniedem.

Fih: 410×10^6 ċelluli T CAR+ vijabbli f'koncentrazzjoni dipendenti fuq il-lott.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: disodium edetate, potassium dihydrogen phosphate, sodium chloride, disodium phosphate, potassium chloride, ilma għall-injezzjonijiet, dimethyl sulphoxide, soluzzjoni ta' albumina umana. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għall-infużjoni.

Id-doża fil-mira tista' tiġi fornuta f'ModPak wiehed jew tnejn. Kull ModPak jista' jkun fih sa 4 cassettes b'konfigurazzjonijiet differenti tal-borża.

Pakkett 1/1.

Pakkett 1/2.

Pakkett 2/2.

Aqra ċ-Certifikat ta' Rilaxx għall-Infużjoni qabel l-użu.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Aqra ċ-Certifikat ta' Rilaxx għall-Infużjoni qabel l-użu.

Irreferi għall-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Doži għal gwida dwar ir-regimen xieraq tad-doża speċifika għall-pazjent.

Użu ġol-vini.

IEQAF Ivverifika l-ID tal-pazjent.

TUŻAX filtru lewkodepletatur.

Tirradjax.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Għal użu awtologu biss.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ibqat u aħżen fil-fażi tal-fwar tan-nitroġenu likwidu $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uża fi żmien siegħa minn meta jdub. Terġax tagħmlu fil-friza.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha ċelluli umani. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali dwar il-manigġ ta' materjal derivat minn umani.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1951/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Aph ID:
ID COI:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

19. INFORMAZZJONI DWAR IL-KATINA TA' PROVVISTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KONTENITUR TA' BARRA (CASSETTE)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aucatzyl 410×10^6 ċelluli dispersjoni għall-infużjoni
obecabtagene autoleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Ċelloli T umani arrikkiti awtologi trażdotti *ex vivo* b'vettur lentivirali biex jesprimu riċettur antigeniku kimeriku (CAR) anti-CD19.

Din il-medicina fiha ċelloli ta' oriġini umana.

Fih:

$\leq 100 \times 10^6$ ċelluli T vijabbli CAR+ f'konċentrazzjoni dipendenti fuq il-lott.

100×10^6 ċelluli T vijabbli CAR+ f'konċentrazzjoni dipendenti fuq il-lott.

$\leq 300 \times 10^6$ ċelluli T vijabbli CAR+ f'konċentrazzjoni dipendenti fuq il-lott.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: disodium edetate, potassium dihydrogen phosphate, sodium chloride, disodium phosphate, potassium chloride, ilma għall-injezzjonijiet, dimethyl sulphoxide, soluzzjoni ta' albumina umana. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għall-infużjoni.

10×10^6 Konfigurazzjoni tal-Borża.

10 mL għal kull borża.

100×10^6 Konfigurazzjoni tal-Borża.

10-20 mL kull borża.

Id-doża tista' tiġi sospiża f'borża tal-infużjonijiet waħda jew aktar.

100×10^6 Konfigurazzjoni tal-Borża.

30-70 mL għal kull borża.

300×10^6 Konfigurazzjoni tal-Borża.

30-70 mL għal kull borża.

Id-doża tista' tiġi sospiża f'borża tal-infużjonijiet waħda jew aktar.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Ohroġ il-volum speċifikat permezz tas-siringa (10×10^6 Konfigurazzjoni tal-Borża)

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Aqra ċ-Ċertifikat ta' Rilaxx għall-Infużjoni qabel l-użu.

Irreferi għall-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Doži għal gwida dwar ir-regimen xieraq tad-doża speċifika għall-pazjent.
Użu għol-vini.
IEQAF Ivverifika l-ID tal-pazjent.
TUŻAX filtru lewkodepletatur.
Tirradjax.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GħANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Għal użu awtologu biss.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ibghat u aħžen fil-faži tal-fwar tan-nitroġenu likwidu $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Uża fi żmien siegħa minn meta jdub. Terġax tiffriża.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha ċelluli umani. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali dwar il-manigġ ta' materjal derivat minn umani.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGHID FIS-SUQ

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/25/1951/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT
--

Aph ID:
ID COI:
ID tal-Isptar:
L-ewwel:
L-aħħar:
Data tat-Twelid:
S/N:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGħAR EWLENIN BORŻA TAL-INFUŻJONI
--

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALIU MNEJN GHANDU JINGHATA
--

Aucatzyl 410×10^6 ċelluli dispersjoni għall-infużjoni
obecabtagene autoleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)
Użu ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Ohroġ volum speċifikat permezz tas-siringa (10×10^6 konfigurazzjoni tal-borża).

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Aqra ċ-Ċertifikat ta' Rilaxx għall-Infużjoni qabel l-użu.
TUŻAX filtru lewkodepletatur.
Tirradjax.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Aph ID:
ID COI:
ID tal-Isptar:
L-ewwel:
L-aħħar:
Data tat-Twelid:
S/N:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

10×10^6 Konfigurazzjoni tal-Borża.
10 mL għal kull borża.
Fih: $\leq 100 \times 10^6$ CAR+ ċelluli T vijabbli.

100×10^6 Konfigurazzjoni tal-Borża.
10-20 mL kull borża.
Fih: $\leq 100 \times 10^6$ CAR+ ċelluli T vijabbli.
Id-doża tista' tiġi sospiża f'borża tal-infużjonijiet waħda jew aktar.

100×10^6 Konfigurazzjoni tal-Borża.
30-70 mL għal kull borża.
Fih: 100×10^6 CAR+ ċelluli T vijabbli.

300×10^6 Konfigurazzjoni tal-Borża.
30-70 mL għal kull borża.
Fih: $\leq 300 \times 10^6$ CAR+ ċelluli T vijabbli.

Id-doża tista' tiġi sospiża f'borża tal-infużjonijiet waħda jew aktar.

6. OHRAJN

IEQAF Ivverifika l-ID tal-pazjent.

Għal użu awtologu biss.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IĊ-ĊERTIFIKAT TA' RILAXX GHALL-INFUŻJONI (RfIC) INKLUŻ MA' KULL KUNSIENNA GHAL PAZJENT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aucatzyl 410×10^6 ċelluli dispersjoni għall-infużjoni
obecabtagene autoleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Ċelloli T umani arrikkiti awtologi trasdotti *ex vivo* b'vettur lentivirali biex jesprimu riċettur antigen kimeriku (CAR, chimeric antigen receptor) kontra CD19.

3. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

Doża fil-mira	410×10^6 Ċelloli T ta' CD19 vijabbli CAR-pożittivi
----------------------	---

Konfigurazzjoni tal-borża: 10×10^6 ċelluli T ta' CD19 vijabbli CAR-pożittivi (borża blu)		
Numru Serjali tal-Borża DP		
Numru ta' boroż għal doża ta' 10×10^6	1	Borża
Volum għal kull borża	10	mL
Numru ta' ċelloli T ta' CD19 vijabbli CAR-pożittivi f'borża		$\times 10^6$
Volum li għandu jingħata permezz tas-siringa biex jingħataw 10×10^6 Ċelloli T CD19 vijabbli CAR-pożittivi		mL

Konfigurazzjoni tal-borża: 100×10^6 ċelloli T CD19 vijabbli CAR-pożittivi (Borża orangjo)		
Numru/i Serjali tal-Borża DP		
Numru ta' boroż meħtieġa għal doża ta' 100×10^6		Borża/Boroż
Volum għal kull borża		mL
Numru ta' ċelluli T vijabbli CD19 CAR-pożittivi f'kull borża		$\times 10^6$
Volum li għandu jingħata permezz ta' infużjoni	Borża/Boroż kollha	

Konfigurazzjoni tal-borża: 300×10^6 ċelluli T vijabbli CD19 CAR-pożittivi (Borża hamra)		
Numru/i Serjali tal-Borża DP		
Numru ta' boroż meħtieġa għal doża ta' 300×10^6		Borża/Boroż
Volum għal kull borża		mL
Numru ta' ċelluli T vijabbli CD19 CAR-pożittivi f'kull borża		$\times 10^6$
Volum li għandu jingħata permezz ta' infużjoni	Borża/Boroż kollha	

4. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu ġol-vini.

IEQAF Ivverifika l-ID tal-pazjent.

TUŻAX filtru lewkodepletatur.

Tirradjax.

Irreferi għall-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Doži għal gwida dwar ir-regimen xieraq tad-doża speċifika għall-pazjent.

5. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Żomm dan id-dokument u żommu disponibbli meta tkun qed tipprepara għall-ġhoti ta' Auczyl.

Għal użu awtologu biss.

Għal kwalunkwe mistoqsija urġenti, ikkuntattja lil AAulus Patient Scheduling fuq 00800 0825 0829

6. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ibghat u aħžen fil-faži tal-fwar tan-nitroġenu likwidu ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).

Uża fi żmien siegħa wara t-tidwib.

Tagħmilx il-prodott mediċinali mdewweb fil-frigġ jew fil-friza mill-ġdid.

7. DATA TA' SKADENZA

Data ta' Skadenza tal-Prodott:

8. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demm tal-bniedem. Kull mediċina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu għandhom jintremew kif jitolbu l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

9. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

ID tal-Katina tal-Identità (CoI): CHG2344

Kodiċi Uniku Ewropew:

Identifikatur tal-Aferesi:

ID tal-Isptar tal-Pazjent:

Isem tal-Pazjent:

Inizjali tan-Nofs tal-Pazjent:

Kunjom tal-Pazjent:

Data tat-Twelid:

10. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Il-Ġermanja

11. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ
--

EU/1/25/1951/001

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Aucatzyl 410×10⁶ ċelluli dispersjoni għall-infużjoni obecabtagene autoleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

▼ Din il-medicina hi sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek ser jagħtik Kard tal-Pazjent. Aqraha sew u segwi l-istruzzjonijiet fuqha.
- Dejjem uri l-Kard tal-Pazjent lit-tabib jew lill-infermier meta żżurhom jew jekk tmur l-isptar.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Aucatzyl u għal xiex jintuża.
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Aucatzyl.
3. Kif jinghata Aucatzyl.
4. Effetti sekondarji possibbli.
5. Kif taħžen Aucatzyl.
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra.

1. X'inhu Aucatzyl u għal xiex jintuża

Aucatzyl huwa prodott ta' terapija tal-ġeni li fih is-sustanza attiva obecabtagene autoleucel. Il-medicina hija magħmula speċjalment għalik miċ-ċelluli T tiegħek stess. Iċ-ċelluli T huma tip ta' ċelluli bojod tad-demm li huma importanti biex is-sistema immuni tiegħek (id-difiża tal-ġisem) taħdem sew.

Aucatzyl huwa medicina tal-kanċer użata fl-adulti ta' 26 sena u aktar biex tittratta lewkimja limfoblastika akuta taċ-ċelluli B (B ALL), tip ta' kanċer tad-demm li jaffettwa ċ-ċelluli bojod tad-demm fil-mudullun tiegħek imsejha limfoblasti B. Jintuża meta l-kanċer tiegħek jirritorna (rikaduta) jew ma jitjiebx bi trattament preċedenti (refrattarju).

Is-sustanza attiva f'Aucatzyl, obecabtagene autoleucel, fiha ċ-ċelluli T tal-pazjent stess, li jkunu ġew ġenetikament modifikati f'laboratorju sabiex jagħmlu proteina msejha riċettur tal-antigen kimeriku (CAR). CAR jista' jehel ma' proteina oħra fuq il-wiċċ taċ-ċelloli tal-kanċer imsejha CD19. Meta pazjent jinghata infużjoni (dripp) b'Aucatzyl, iċ-ċelluli T modifikati jehlu maċ-ċelluli tal-kanċer u joqtluhom, u b'hekk jgħinu biex jeliminaw il-kanċer mill-ġisem.

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Aucatzyl jew għaliex din il-medicina ġiet preskritta għalik, staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Aucatzyl

M'ghandekx tinghata Aucatzyl

- jekk inti allergiku għal xi sustanza ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Jekk tahseb li tista' tkun allergiku/a, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.
- jekk ma tistax tirċievi trattament, imsejjah kimoterapija limfodepletattiva, li tintuża biex tnaqqas in-numru ta' ċelluli bojod tad-demmi fid-demmi tiegħek (ara wkoll is-sezzjoni 3, Kif jinghata Aucatzyl).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Aucatzyl huwa magħmul miċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek u għandu jinghata lilek biss (użu awtologu).

Pazjenti trattati b'Aucatzyl jistgħu jiżviluppaw kanċers ġodda. Kien hemm rapporti ta' pazjenti li qed jiżviluppaw kanċer taċ-ċelluli T wara trattament b'medicini simili. Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi nefha ġdida tal-glandoli tiegħek (nodi limfatiċi) jew bidliet fil-ġilda tiegħek bħal raxx jew hotbiet ġodda.

Testijiet u kontrolli

Qabel ma tinghata Aucatzyl

It-tabib tiegħek se jwettaq kontrolli biex jiddeċiedi kif għandu jinghata Aucatzyl jew biex jara jekk għandekx bżonn ta' medicini addizzjonali (ara wkoll is-sezzjoni 3, Kif għandu jinghata Aucatzyl). Abbażi tar-riżultati tat-testijiet, it-tabib tiegħek jista' jdedwem jew ibiddel it-trattamenti ppjanati tiegħek b'Aucatzyl.

It-tabib tiegħek se jagħmel it-testijiet u l-kontrolli li ġejjin:

- Iċċekkja jekk għandekx xi problemi fil-pulmun, fil-qalb, fil-fwied jew fil-kliewi.
- Fittex għal sinjali ta' infezzjoni; kwalunkwe infezzjoni se tiġi trattata qabel ma tinghata Aucatzyl.
- Iċċekkja għal sinjali u sintomi ta' marda ta' trapjant kontra l-ospitu (GvHD, graft versus host disease) jekk kellek trapjant ta' ċelluli staminali (proċedura fejn il-mudullun ta' pazjent jiġi sostitwit biex jiffurma mudullun ġdid) fl-aħħar 3 xhur. GvHD issehh meta ċelluli trapjantati jattakkaw lil ġismek, u jikkawżaw sintomi bħal raxx, dardir, rimettar, dijarea u ppurgar bidemmi.
- Iċċekkja jekk għandekx jew kellekx mard li jaffettwa s-sistema nervuża ċentrali. Dawn jinkludu kundizzjonijiet bħal epilessija, puplesija, korrimenti gravi fil-moħħ jew mard mentali fl-aħħar 3 xhur.
- Iċċekkja jekk il-kanċer tiegħek huwiex qiegħed jiggrava. Sintomi li juru li l-kanċer tiegħek sejjer għall-agħar jinkludu deni, thossok dghajef/dghajfa, fsada tal-hanek u tbengil.
- Iċċekkja jekk il-kanċer infirixx lejn il-moħħ.
- Iċċekkja d-demmi tiegħek għal acidi uriku u għal kemm hemm ċelluli tal-kanċer fid-demmi tiegħek. Dan juri jekk huwiex probabbli li tiżviluppa kundizzjoni msejja sindromu tal-liżi tat-tumur. Tista' tinghata medicini biex jgħinu fil-prevenzjoni tal-kundizzjoni.
- Iċċekkja għal infezzjoni tal-epatite B, tal-epatite C jew tal-HIV. Jista' jkollok bżonn tirċievi kura għal xi waħda minn dawn l-infezzjonijiet qabel ma tkun tista' tinghata Aucatzyl.
- Iċċekkja jekk irċevejtx tilqima fis-6 ġimgħat preċedenti jew jekk hux qed tippjana li tieħu waħda fil-ftit xhur li ġejjin.

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tinghata Aucatzyl jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik, jew m'intix ċert.

Wara li tkun inghatajt Aucatzyl

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatement jew fittex għajnuna ta' emergenza minnufih jekk għandek xi wiehed minn dawn li ġejjin:

- Deni u bard, pressjoni tad-demm baxxa u ossiġnu baxx fid-demm li jistgħu jikkawżaw sintomi bħal taħbit tal-qalb mgħaġġel jew irregolari u qtugħ ta' nifs. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema serja msejha sindromu ta' rilaxx taċ-ċitokini (CRS, cytokine release syndrome). Ara s-sezzjoni 4 għal sintomi oħra ta' CRS.
- Telfien mis-sensi jew tnaqqis fil-livell ta' għarfien, roġha involontarja, aċċessjonijiet, diffikultà biex titkellem, diskors mhux ċar u diffikultà biex tifhem diskors. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi serji fis-sistema nervuża tiegħek imsejha sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immunitarji (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome).
- Thoss is-shana, deni, tertir jew tregħid, uġiġ fil-grizmejn jew ulċeri fil-ħalq. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni li tista' tkun ikkawżata minn livelli baxxi ta' ċelluli bojod fid-demm imsejha newtrofili.
- Thossok għajjen(a) ħafna, dgħajjed/dgħajfa, u bi qtugħ ta' nifs. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija).
- Fsada jew tbengiġ aktar faċilment. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' livelli baxxi ta' plejtlits fid-demm, komponenti li jgħinu biex id-demm jagħqad (tromboċitopenja).

Jekk xi waħda minn dawn t'hawn fuq tapplika għalik (jew m'intix ċert(a)), kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

Biex timminimizza r-riskji ta' hawn fuq, inti se tiġi mmonitorjat(a) għall-effetti sekondarji kuljum għal 14-il jum wara l-ewwel infużjoni. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi kemm-il darba inti se tiġi mmonitorjat(a) wara l-ewwel 14-il jum u se jkompli jimmonitorjak għal mill-inqas 4 ġimgħat wara. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jagħti mediċini addizzjonali biex jikkontrolla l-effetti sekondarji, eż, glukokortikosterojdi, tocilizumab u/jew antibijotiċi.

It-tabib tiegħek ser jiċċekkja regolarment l-għadd tad-demm tiegħek peress li n-numru ta' ċelluli tad-demm jista' jonqos jew jekk ikun diġà baxx, in-numru ta' ċelluli tad-demm jista' jibqa' baxx.

Ibqa' fil-qrib (mhux iktar minn sagħtejn bogħod) minn centru tat-trattament fejn Aucatzyl ġie amministrat għal mill-inqas 4 ġimgħat. Ara sezzjoni 3.

Inti se tintalab tirreġistra fi studju jew f'reġistru ta' segwitu fit-tul biex tifhem ahjar l-effetti fit-tul ta' Aucatzyl.

Tagħtix demm, organi, tessuti jew ċelluli għal trapjanti.

Tfal u adolexxenti

Aucatzyl m'għandux jintuża fi tfal u f'adolexxenti taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Aucatzyl

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel ma tingħata Aucatzyl jekk:

- Qed tiehu xi mediċini li jdghajfu s-sistema immuni tiegħek bħal kortikosterojdi, peress li dawn il-mediċini jistgħu jinterferixxu mal-effett ta' Aucatzyl.
- Preċedentement irċevejt trattament li għandu l-proteina CD19 fil-mira tiegħu.

Tilqim

M'għandekx tinghata ċerti vaċċini msejha vaċċini ħajjin:

- Fis-6 ġimghat ta' qabel ma tinghata l-kors qasir ta' kimoterapija (imsejha kimoterapija limfodepletattiva) biex tipprepara ġismek għal Aucatzyl.
- Waqt it-trattament b'Aucatzyl.
- Wara t-trattament waqt li s-sistema immuni tkun qed tirkupra.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek bżonn tieġu xi tilqim.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tirċievi din il-mediċina. Dan għaliex l-effetti ta' Aucatzyl f'nisa tqal jew f'nisa li jkunu qed ireddgħu mhumex magħrufa, u jista' jagħmel hsara lit-tarbija tiegħek fil-għuf jew lit-tarbija tiegħek li inti tkun qed tredda'.

Inti ser tinghata test tat-tqala qabel ma tibda t-trattament. Aucatzyl għandu jinghata biss jekk ir-riżultat juri li inti m'intix tqila. Għandek tuża kontraċezzjoni waqt it-trattament b'Aucatzyl. Jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila wara trattament b'Aucatzyl, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.

Sewqan, użu ta' għodda u thaddim ta' magni

Issuqx, tużax għodod jew magni, u tihux sehem f'attivitajiet li jehtiegu li inti tkun attent(a), għal mill-inqas 8 ġimghat wara l-infużjoni. Aucatzyl jista' jikkawża problemi bħal koxjenza mibdula jew imnaqsa, konfużjoni u aċċessjonijiet. Ara sezzjoni 4, Effetti sekondarji possibbli.

Aucatzyl fih sodju, potassju, u dimethyl sulfoxide (DMSO)

Din il-mediċina fiha 131 mg sodju (komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir/tal-mejda) fid-doża totali. Dan huwa ekwivalenti għal 57 % tal-konsum massimu rakkomandat ta' kuljum tad-dieta ta' sodju għal adult.

Din il-mediċina fiha 39 mg potassju għal kull doża. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi jew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jieħdu fid-dieta.

Aucatzyl fih ukoll DMSO u dan jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi severi.

3. Kif jinghata Aucatzyl

Tagħti ċ-ċelluli tad-demmi tiegħek stess biex tagħmel Aucatzyl

Aucatzyl huwa magħmul miċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek stess.

- It-tabib tiegħek ser jieħu fiit mid-demmi tiegħek billi juża tubu (kateter) imqiegħed fil-vina tiegħek.
- Uħud miċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek se jiġu separati mid-demmi tiegħek u l-bqija tad-demmi tiegħek jiġi rritornat lejn ġismek. Din tissejjah "lewkaferezi" u tista' tieġu bejn 3 u 6 sigħat.
- Iċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek jintużaw biex jagħmlu Aucatzyl apposta għalik. Dan jista' jieħu madwar 21 jum.

Mediċini ohra li se tinghata qabel Aucatzyl

- Minn jum 6 sa jum 3 qabel ma tirċievi Aucatzyl, ser tinghata tip ta' trattament imsejjaħ kimoterapija limfodepletattiva. Dan jippermetti li ċ-ċelluli T modifikati f' Aucatzyl jimmultiplikaw fil-ġisem tiegħek wara li tinghata Aucatzyl. Huwa possibbli dewmien fit-trattament b' Aucatzyl u dan jiddependi fuq kif inti tirreagixxi għall-kimoterapija.
- Hija meħtieġa valutazzjoni tal-mudullun qabel ma tinbeda l-kimoterapija limfodepletattiva biex jiġi ddeterminat l-ammont ta' Aucatzyl li għandu jinghata fl-ewwel u fit-tieni infużjoni.
- Madwar 30 minuta qabel ma tinghata Aucatzyl inti tinghata paracetamol u diphenhydramine (anti-allergiku). Dan biex jgħin jipprevjeni reazzjonijiet għall-infużjoni u deni.

Kif jinghata Aucatzyl

Aucatzyl se jinghatalek minn tabib f' ċentru tat-trattamenti kkwalifikat, b'esperjenza b'din il-mediċina.

- It-tabib tiegħek ser jiċċekkja li Aucatzyl ġie ppreparat mid-demmi tiegħek stess billi jiċċekkja li l-informazzjoni ta' identifikazzjoni tal-pazjent fuq il-borża tal-infużjoni ta' Aucatzyl taqbel mad-dettalji tiegħek.
- Aucatzyl jinghata permezz ta' infużjoni (dripp) fil-vina.
- Aucatzyl se jinghatalek permezz ta' 2 infużjonijiet li huma sseparati b'madwar 9 ijiem minn xulxin biex tinkiseb id-doża fil-mira totali. L-ewwel infużjoni se ddum mhux aktar minn 10 minuti. Jekk tinnota xi effetti sekondarji, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament. It-tieni infużjoni normalment iddum inqas minn siegħa.
- L-ammont ta' Aucatzyl mogħti fl-ewwel u fit-tieni infużjoni jiddependi mill-firxa tal-lewkimja tiegħek. Id-doża ta' obecabtagene autoleucel mogħtija fl-ewwel u fit-tieni infużjoni hija aġġustata abbażi tas-severità tal-lewkimja tiegħek. Madankollu, id-doża fil-mira totali tibqa' l-istess, tkun kemm tkun avvanzata l-lewkimja tiegħek.

Staqsijet lit-tabib jew lill-infermjer tiegħek jekk għandek dubji dwar kif se jinghatalek Aucatzyl.

Wara li tinghata l-ewwel doża ta' Aucatzyl

- Ibqa' qrib (mhux iktar minn sagħtejn bogħod) minn ċentru tat-trattament fejn Aucatzyl ikun ġie amministrat għal mill-inqas 4 ġimgħat.
- Inti se tiġi mmonitorjat(a) kuljum għal 14-il jum wara l-ewwel infużjoni sabiex it-tabib tiegħek ikun jista' jiċċekkja li t-trattament qed jaħdem, u jekk meħtieġ jgħinek b'xi effetti sekondarji, bħal CRS, ICANS jew infezzjonijiet (ara s-sezzjoni 2, Twissijiet u prekawzjonijiet).
- It-tabib tiegħek ser jivvaluta jekk it-tieni doża tiegħek ta' Aucatzyl hijiex se tipproċedi kif ippjanat. Jekk qed tesperjenza xi sintomi serji, it-tieni doża jista' jkollha bżonn tiġi ttardjata jew it-trattament jista' jkollu bżonn jitwaqqaf. Wara t-tieni doża trid tiġi wkoll immonitorjat(a) kuljum għal 14-il jum wara l-infużjoni għal effetti sekondarji possibbli bħal fl-ewwel infużjoni.

Jekk taqbeż appuntamenti

Ċempel lit-tabib tiegħek jew liċ-ċentru tat-trattament malajr kemm jista' jkun biex tagħmel appuntamenti ieħor.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina ohra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Aucatzyl jista' jikkawża effetti sekondarji li jistgħu jkunu serji jew ta' theddida għall-ħajja. **Għid lit-tabib tiegħek immedjatament** jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji li ġejjin wara l-infuzjoni tiegħek ta' Aucatzyl:

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

- Deni u tertir, pressjoni tad-demmm baxxa, ossiġnu baxx fid-demmm li jistgħu jikkawżaw sintomi bħal taħbit tal-qalb mghaġġel jew irregolari u qtugħ ta' nifs. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema serja msejha sindromu ta' rilaxx taċ-ċitokini (CRS, cytokine release syndrome). Sintomi oħra tas-sindromu tar-rilaxx taċ-ċitokini huma dardir, rimettar, dijarea, gheja, uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi, nefha, uġiġħ ta' ras, insuffiċjenza tal-qalb, tal-pulmun u tal-kliewi u korrimment fil-fwied.
- Telfien mis-sensi jew tnaqqis fil-livell ta' għarfien, roġħda involontarja, aċċessjonijiet, diffikultà biex titkellem, diskors mhux ċar u diffikultà biex tifhem diskors. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi serji fis-sistema nervuża tiegħek imsejha sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immunitarji (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome).
- Thoss is-shana, deni, tertir jew tregħid, ulċeri fil-ħalq jew uġiġħ fil-grizmejn. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni.
- Thossok għajjen(a) hafna, dgħajef/dgħajfa, u bi qtugħ ta' nifs. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli ħomor fid-demmm (anemija).
- Livelli baxxi b'mod mhux normali ta' newtrofili, tip ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtropsenja), li jistgħu jżidu r-riskju ta' infezzjoni tiegħek.
- Fsada jew tbengil aktar faċilment. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' livelli baxxi ta' plejtlits, komponenti li jgħinu biex id-demmm jagħqad (tromboċitopenja).

Jekk ikollok xi wiehed mill-effetti sekondarji msemmija hawn fuq wara li tingħata Aucatzyl, **fittex għajnuna medika urġenti**.

Effetti sekondarji oħra possibbli

Effetti sekondarji oħra huma elenkati hawn taht. Jekk dawn l-effetti sekondarji jsiru severi jew serji, jew jekk inti mħasseb dwarhom, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

- numru baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm (lewropsenja)
- livelli baxxi ta' limfoċiti, tip ta' ċelluli bojod tad-demmm (limfopenja)
- newtropsenja bid-deni (newtropsenja febrili)
- thossok ma tiflaħx (dardir)
- stitikezza
- dijarea
- uġiġħ fiż-żaqq (addominali).
- rimettar
- uġiġħ ta' ras
- funzjoni anormali tal-moħħ (enċefalopatija)
- sturdament
- deni (pireksja)
- taħbit tal-qalb mghaġġel (takikardija)
- pressjoni tad-demmm baxxa (pressjoni baxxa)
- fsada (emorraġija)
- uġiġħ
- gheja
- nefha (edema)

- sogħla
- tnaqqis fl-aptit
- uġiġh fil-ġogi (uġiġh muskuloskeletal)
- raxx
- infezzjoni fungali
- telf ta' piż
- problemi bit-tagħqid tad-demm (koagulopatija)
- livelli għoljin ta' ferritin fis-serum, proteina li taħžen il-ħadid fil-ġisem (iperferritinemija)
- zieda fl-enzimi tal-fwied li tidher fit-testijiet tad-demm

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- tertir bil-bard
- akkumulazzjoni ta' ċelluli bojod tad-demm, li jagħmlu ħsara lill-organi, inkluż il-mudullun, il-fwied u l-milsa, u l-qerda ta' ċelluli tad-demm oħra (limfoistijoċitożi emofagoċitika)
- livelli baxxi ta' immunoglobulini (antikorpi) fid-demm li jwasslu għal riskju għoli ta' infezzjoni (ipogammaglobulinemija)
- infjammazzjoni tal-kisja tal-ħalq (stomatite)
- taħbit irregolari tal-qalb (arritmja)
- insufficjenza tal-qalb (kardijaka).
- reazzjoni relatata mal-infużjoni inklużi sintomi bħal deni, tertir, raxx, jew diffikultà biex tiehu n-nifs
- roġħda jew roġħda mhux ikkontrollata f'parti waħda jew aktar ta' ġismek (roġħda)
- konfużjoni (delirju)

Żvilupp ta' tipi ġodda ta' kanċer li jibdwu fiċ-ċelluli T (tumuri malinni sekondarji ta' oriġini taċ-ċelluli T) ġie rrapportat f'pazjenti li jkunu qed jużaw mediċini CAR T oħrajn.

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek xi wieħed mill-effetti sekondarji elenkati hawn fuq. Jekk dawn l-effetti sekondarji jsiru severi jew serji, jew jekk inti mħasseb dwarhom, għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediċina.

5. Kif taħžen Aucatzyl

It-tagħrif li jmiss huwa intenzjonat għat-tobba biss:

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-borża tal-infużjoni wara "JIS".

Aucatzyl għandu jinħażen fi stat ta' fwar tan-nitroġenu likwidu $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ u għandu jibqa' ffrizat. Iddewwibx il-prodott sakemm ikun lest biex jintuża. Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara t-tidwib: siegħa.

Terġax tiffriża.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota li l-borża tal-infużjoni tkun bil-ħsara jew tkun qed tnixxi.

Kull mediċina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu għandhom jintremew kif jitolbu l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Aucatzyl

Is-sustanza attiva hija obecabtagene autoleucel. Il-mediċina hija ppakkjata fi 3 boroż tal-infużjoni jew aktar li fihom total fil-mira ta' 410×10^6 ċelluli T vijabbli CAR-pożittivi kontra CD19 biex ikun possibbli reġim ta' dożaġġ maqsum.

Is-sustanzi l-oħra huma disodium edetate, dimethyl sulfoxide (DMSO), soluzzjoni ta' albumina umana u phosphate buffered saline (PBS), li jikkonsistu f'potassium dihydrogen phosphate, sodium chloride, disodium phosphate, potassium chloride, u ilma għall-injezzjonijiet Ara s-sezzjoni 2, Aucatzyl fih sodium, potassium u dimethyl sulfoxide (DMSO).

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demman uman ġenetikament modifikati.

Kif jidher Aucatzyl u l-kontenut tal-pakkett

Aucatzyl huwa dispersjoni bla kulur għal isfar ċar, opalescenti hafna għall-infużjoni. Jigi fornut fi 3 boroż tal-infużjoni jew aktar ippakkjati individwalment fi ħdan overwrap f'cassette tal-metall. Il-cassettes tal-metall huma ppakkjati f'ModPak, li jigi ttrasportat fi cryoshipper.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Il-Ġermanja

Tel: 00800 0825 0829 (numru bla hlas, dan in-numru huwa validu fil-pajjiżi kollha tal-UE)

Manifattur

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Din il-mediċina ngħatat "approvazzjoni kondizzjonali".

Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-mediċina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar din il-mediċina mill-anqas kull sena u ser tagħgħorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata għall-professjonisti tal-kura tas-sahha biss (ara s-sezzjoni 6.6 tal-SmPC):

Aucatzyl huwa mahsub għal użu awtologu.

Il-kura tikkonsisti f'doża maqsuma għall-infużjoni li fiha dispersjoni ta' ċelluli T vijabbli CD19 CAR-pożittivi fi 3 boroż ta' infużjoni jew aktar.

Id-doża fil-mira ta' Aucatzyl hija 410×10^6 ċelluli T vijabbli CD19 CAR-pożittivi fornuti fi 3 boroż tal-infużjoni jew aktar.

Il-kors tat-trattament jikkonsisti f'doża maqsuma għall-infużjoni li għandha tinghata f'jum 1 u f'jum 10 ($\pm$ jumejn).

- Il-kors tad-doża se jiġi ddeterminat mill-massa tat-tumur ivvalutata mill-perċentwali tal-blast tal-mudullun (BM) minn kampjun miksub fi żmien 7 ijiem qabel il-bidu tal-limfodeplezzjoni (ara s-sezzjoni ta' hawn taht - "Valutazzjoni tal-mudullun").
- Barra minn hekk, ara ċ-Ċertifikat tar-Rilaxx għall-Infużjoni (RfIC) u l-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Doži għall-ghadd attwali taċ-ċelluli u l-volumi li għandhom jiġu infużi u biex tagħzel il-kors tad-doża x-xieraq.

Ikkonferma d-disponibbiltà ta' Aucatzyl qabel ma tibda l-kors ta' kimoterapija limfodepletattiva (ara s-sezzjoni 4.4 tal-SmPC). Il-hin tal-manifattura (hin mill-irċevuta tal-lewkafereži saċ-ċertifikazzjoni tal-prodott) huwa madwar 20 (medda: 17-43) jum.

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati mill-ġdid klinikament qabel l-ġhoti ta' kimoterapija limfodepletattiva u Aucatzyl biex jiġi żgurat li l-pazjent ikun eliġibbli għat-terapija.

Riċeviment u ħzin ta' Aucatzyl:

- Aucatzyl jiġi fornit direttament lil-laboratorju tat-terapija ċellulari assoċjat maċ-ċentru tal-infużjoni fil-faži tal-fwar ta' cryoshipper tan-nitroġenu likwidu ($\leq -150^\circ\text{C}$).
- L-identità tal-pazjent trid taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq l-RfIC ta' Aucatzyl u fuq it-tikketta tal-borża tal-infużjoni.
- **Ikkonferma l-identità tal-pazjent fuq il-boroż tal-infużjoni bl-identifikaturi tal-pazjent fuq il-cryoshipper**, ara l-Figura 1. Ikkuntattja lil Autolus fuq 00800 0825 0829 jekk ikun hemm kwalunkwe diskrepanza bejn it-tikketti u l-identifikaturi tal-pazjent.
- Waqt li żżomm il-borża/boroż tal-infużjoni fil-cassette(s) tal-metall, ittrasferixxi Aucatzyl għall-faži tal-fwar ta' aċċess ikkontrollat fuq il-post tan-nitroġenu likwidu għall-ħażna $\leq -150^\circ\text{C}$ (sakemm ikun lest biex jinħall u jinghata).
- **Il-hin barra mill-ambjent tan-nitroġenu likwidu tal-faži tal-fwar għandu jinżamm għal minimu assolut biex jiġi evitat it-tidwib prematur tal-prodott (huwa rrakkomandat li ma jinqabżux 90 sekonda).**

Amministrazzjoni

Segwi b'mod strett l-istruzzjonijiet tal-Amministrazzjoni biex timminimizza l-iżbalji fid-dożaġġ.

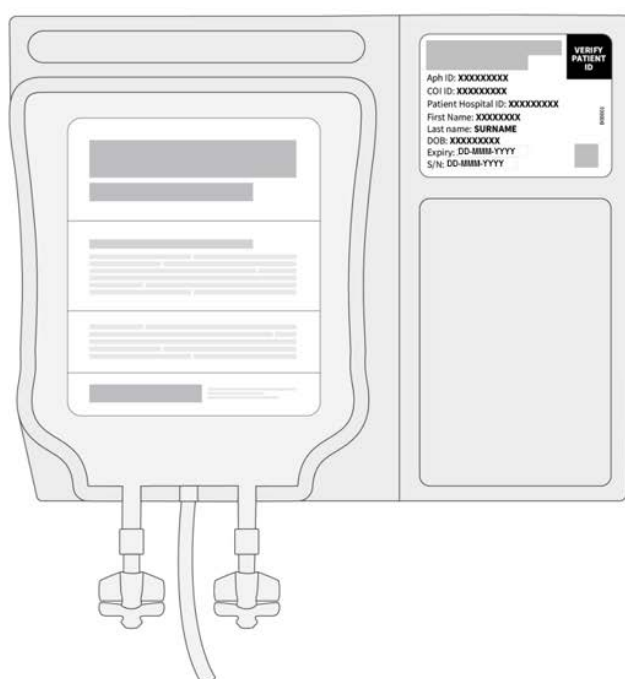
Aucatzyl huwa għal użu awtologu biss. L-identità tal-pazjent trid taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-borża tal-infużjoni ta' Aucatzyl. Tagħtix Aucatzyl jekk l-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent ma taqbilx mal-pazjent li għalih ikun intenzjonat.

Preparazzjoni tal-pazjent għall-infużjoni ta' AUCATZYL

Valutazzjoni tal-mudullun

Valutazzjoni tal-BM għandha tkun disponibbli minn bijopsija u/jew minn kampjun ta' aspirat miksub fi żmien 7 ijiem qabel il-bidu tal-kimoterapija limfodepletattiva. Il-valutazzjoni tal-BM se tintuża biex tiddetermina l-kors tad-doża ta' AUCATZYL: Kors għal massa kbira ta' tumur jekk il-perċentwal tal-blast ikun $> 20\%$ jew Kors għal Massa Żgħira tat-Tumur jekk il-perċentwal tal-blast ikun $\leq 20\%$, ara l-Figura 2.

Figura 1: Identifikaturi Speċifiċi tal-Pazjent



Identifikatur Speċifiku tal-Pazjent:

ID tal-Aferesi
ID tal-Katina tal-Identità
ID tal-Isptar tal-Pazjent
Isem tal-Pazjent
Data tat-Twelid tal-Pazjent

Jekk ir-riżultati tal-valutazzjoni tal-BM ma jkunux konklużivi:

- Irrepeti bijopsija jew aspirata (izda darba biss). **NOTA** Bijopsija jew aspirat ripetut għandu jsir biss qabel il-kimoterapija limfodepletattiva.
- Jekk ir-riżultati jibqgħu inkonklussivi, ipproċedi b'kors ta' massa kbira tat-tumur (jigifieri, għoti tad-doża ta' 10×10^6 f'jum 1) skont il-kors ta' doża maqsuma ta' AUCATZYL aġġustata għall-massa tat-tumur.

Figura 2: Kors ta' doża maqsuma aġġustata għall-massa tat-tumur

Kors ta' Doża għal Massa Kbira ta' Tumur
(Blast tal-mudullun $> 20\%$ jew inkonklussiv)

Jum 1	Jum 10 ($\pm$ jumejn)
Doża ta' 10×10^6 mogħtija permezz ta' <i>siringa</i> *	Doża ta' 100×10^6 mogħtija permezz ta' <i>borża ta' infużjoni</i> ⁺ u Doża ta' 300×10^6 mogħtija permezz ta' <i>borża ta' infużjoni</i> ⁺

Kors ta' Doża għal Massa Żgħira ta' Tumor (Blast tal-mudullun $\leq 20\%$)

Jum 1	Jum 10 ($\pm$ jumejn)
Doża ta' 100×10^6 mogħtija permezz ta' borża ta' infużjoni ⁺	Doża ta' 10×10^6 mogħtija permezz ta' siringa* u Doża ta' 300×10^6 mogħtija permezz ta' borża ta' infużjoni ⁺

* Irreferi għal RfIC għall-volum eżatt li għandu jingħata permezz ta' siringa. Il-konfigurazzjoni tal-borża tač-ċelluli T vijabbli 10×10^6 CD19 CAR-pożittivi tipikament fiha mili żejjed, u għalhekk huwa importanti li jingħied biss il-volum speċifikat.

+ Id-doži ta' 100×10^6 u 300×10^6 se jiġu sospiżi f'borża tal-infuzjoni waħda jew aktar.

Terapija bejn fażi ta' terapija u oħra

Terapija bejn fażi ta' terapija u oħra tista' tiġi kkunsidrata skont kif jiddeċiedi min jippreskrivi qabel l-infuzjoni biex titnaqqas il-massa ta' tumor jew biex il-marda tiġi stabbilizzata.

Trattament minn qabel (kimoterapija limfodepletattiva)

- Ikkonferma d-disponibbiltà ta' Aucatzyl qabel ma tibda l-kimoterapija limfodepletattiva. Il-hin tal-manifattura (hin mir-riċeviment tal-lewkaferesi sač-ċertifikazzjoni tal-prodott) huwa madwar 20 jum (medda: 17-43 jum).
- Agħti r-regim ta' kimoterapija limfodepletattiva qabel l-infuzjoni ta' Aucatzyl: fludarabine (FLU) $30 \text{ mg/m}^2/\text{jum}$ ġol-vini u cyclophosphamide (CY) $500 \text{ mg/m}^2/\text{jum}$ ġol-vini. FLU u CY se jingħataw flimkien għal jumejn u fludarabine jingħata waħdu fit-tielet u r-raba' jum (doża totali: FLU 120 mg/m^2 ; CY $1\,000 \text{ mg/m}^2$). Għal modifiki fid-doża ta' cyclophosphamide u fludarabine, ara s-Sommarji tal-Karatteristiċi tal-Prodott korrispondenti ta' cyclophosphamide u fludarabine.
- It-trattament mill-ġdid b'kimoterapija limfodepletattiva, f'pazjenti li ma setgħux jirċievu d-doża ta' Aucatzyl f'jum 1 kif ippjanat, jista' jiġi kkunsidrat jekk ikun hemm dewmien fid-doża ta' Aucatzyl ta' aktar minn 10 ijiem. Il-kimoterapija limfodepletattiva ma għandhiex tiġi ripetuta wara li tingħata l-ewwel doża ta' Aucatzyl. Infuża Aucatzyl 3 ijiem ($\pm$ jum 1) wara t-tlestija tal-kimoterapija limfodepletattiva (jum 1), u ħalli washout minimu ta' 48 siegħa.

It-trattament b'Aucatzyl għandu jiġi ttardjat f'xi gruppi ta' pazjenti f'riskju. It-trattament mill-ġdid b'kimoterapija limfodepletattiva, f'pazjenti li ma setgħux jirċievu d-doża ta' Aucatzyl f'jum 1 kif ippjanat, jista' jiġi kkunsidrat jekk ikun hemm dewmien fid-doża ta' Aucatzyl ta' aktar minn 10 ijiem. Għall-ġestjoni tat-tossiċitajiet, jista' jkun meħtieġ dewmien għat-tieni doża maqsuma.

Premedikazzjoni

- Biex jiġi minimizzat ir-riskju ta' reazzjoni għall-infuzjoni, għamel premedikazzjoni bil-paracetamol ($1\,000 \text{ mg}$ oralment) u diphenhydramine 12.5 sa 25 mg ġol-vini jew oralment (jew prodotti mediċinali ekwivalenti) qabel l-infuzjoni ta' Aucatzyl. L-użu profilattiku ta' kortikosteroidi sistemici mhuwiex rakkomandat.

Preparazzjoni ta' Aucatzyl

Qabel l-amministrazzjoni, għandu jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-informazzjoni unika tal-pazjent fuq il-borża tal-infuzjoni ta' Aucatzyl u fuq l-RfIC ipprezentat fil-Portal tal-Iskeda ta' Autolus, l-RfIC se jiġi pprovdut ukoll fil-cryoshipper. In-numru totali ta' boroż tal-infuzjoni ta' Aucatzyl li għandhom jiġu amministrati għandu jiġi kkonfermat ukoll bl-informazzjoni speċifika għall-pazjent fuq l-RfIC.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Aucatzyl għandu jiġi ttrasportat ġewwa l-faċilità f'kontenituri magħluqin, li ma jtkissrux u li ma jnixxux.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demm tal-bniedem. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jimmanigġjaw Aucatzyl għandhom jieħdu l-prekawzjonijiet xierqa (jilbsu ingwanti, ilbies protettiv u protezzjoni għall-ġhajnejn) sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

Preparazzjoni qabel l-amministrazzjoni

- Żomm il-borża/boroż tal-infuzjoni fil-cassette(s) tal-metall u ttrasferixxi Aucatzyl għall-faži tal-fwar ta' aċċess ikkontrollat fuq il-post tan-nitroġenu likwidu għall-ħażna $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (sakemm ikun lest biex jinħall u jingħata).
- **Il-hin barra mill-ambjent tan-nitroġenu likwidu tal-faži tal-fwar għandu jinżamm għal minimu assolut biex jiġi evitat it-tidwib prematur tal-prodott (huwa rrakkomandat li ma jinqabżux 90 sekonda).**

Ippjanar qabel il-preparazzjoni ta' Aucatzyl

L-RfIC speċifiku għall-lott tal-pazjent u l-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Doži se jiġu pprovduti fil-cryoshipper u permezz tal-Portal tal-Iskedar.

Ikkonferma li l-identifikaturi tal-pazjent fuq RfIC u l-boroż tal-infuzjoni jaqblu, Figura 1.

1. Aghmel ċert li r-riżultati tal-valutazzjoni tal-BM tal-pazjent huma disponibbli (ara s-sezzjoni 4.2 tal-SmPC, Valutazzjoni tal-mudullun).

NOTA: Ir-riżultati tal-valutazzjoni tal-blast tal-BM tal-pazjent se jintużaw biex jintgħażel il-kors tad-dożaġġ ix-xieraq: Kors ta' doża għal massa kbira ta' tumur jekk il-perċentwal tal-blast ikun $> 20\%$ jew inkonklussiv jew Kors ta' doża għal massa żgħira ta' tumur jekk il-perċentwal tal-blast ikun $\leq 20\%$, ara l-Figura 2.

2. Il-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Doži ta' Aucatzyl, ipprovdut mal-RfIC, jassisti d-determinazzjoni tal-kors tad-doża xieraq li għandu jingħata f'jum 1 ($\pm$ jum 1) wara t-tlestija tal-kimoterapija limfodepletattiva) u f'jum 10 ($\pm$ jumejn). Irreġistra l-informazzjoni li ġejja fuq il-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Doži:
 - a. Il-perċentwal tal-blast mill-valutazzjoni tal-BM tal-pazjent.
 - b. In-numru/i serjali tal-borża ta' Aucatzyl; in-numru tat-tip ta' borża meħtieġ għal kull doża; u l-volum speċifikat li għandu jingħata permezz ta' siringa (għad-doża ta' 10×10^6) traskritt mill-RfIC.
3. It-tlestija tal-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Doži ta' Aucatzyl se tiggwida lit-tabib li jkun qed jagħti t-trattament dwar in-numru ta' boroż u d-doża rispettiva meħtieġa, u l-preparazzjoni ta' Aucatzyl għad-doża ta' jum 1 u jum 10 (± 2 ijiem). L-RfIC jipprovdi aktar informazzjoni u jinsab ġewwa l-għatu tal-cryoshipper.

Trasferiment u tidwib

- Bl-użu tal-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Doži mimli għal gwida, ittrasferixxi BISS il-cassette(s) / borża(boroż) tal-infuzjoni meħtieġa għall-jum tad-dożaġġ partikolari mill-ħażna ta' nitroġenu likwidu tal-faži tal-fwar fuq il-post għal reċipjent ta' trasferiment xieraq (jiġifieri, cryoshipper tan-nitroġenu likwidu tal-faži tal-fwar, li jżomm temperatura $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) għat-trasport lejn il-post fejn tkun se tinħall il-borża.
- Ittrasferixxi l-cassettes meħtieġa wiehded, wiehded, billi tikkonferma n-numri serjali tal-borża ta' Aucatzyl u l-identifikaturi tal-pazjent fuq kull tikketta tal-borża tal-infuzjoni, ara l-Figura 1.

- **Il-hin barra mill-ambjent tan-nitroġenu likwidu tal-fażi tal-fwar għandu jinżamm għal minimu assolut biex jiġi evitat it-tidwib prematur tal-prodott (huwa rrakkomandat li ma jinqabżux 90 sekonda).**
- Jekk tkun meħtieġa aktar minn borża tal-infużjoni waħda f'jum ta' dożaġġ partikolari, dewweb borża tal-infużjoni waħda, waħda. TNEHHIX boroż sussegwenti mill-ħażna tan-nitroġenu likwidu tal-fażi tal-fwar ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) sakemm titlesta l-infużjoni tal-borża preċedenti.
- Ħalli l-borża tal-infużjoni ta' Aucatzyl fl-overwrap tagħha, holl f'temperatura ta' $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ billi tuża banju tal-ilma jew metodu ta' tahlil xott sakemm ma jkunx għad baqa' ċapep iffriżati viżibbli fil-borża. Kull borża għandha tiġi mmassaġġjata bil-mod sakemm iċ-ċelloli jkun għadhom kif inħallu. Tidwib ta' kull borża tal-infużjoni bejn 2 sa 8 minuti. Nehhi mill-banju tal-ilma jew mill-apparat tat-tahlil immedjatament wara li jitlesta t-tahlil. Nehhi b'attenzjoni l-borża ta' infużjoni mit-tgeżwir ta' barra filwaqt li toqghod attent(a) li tevita ħsara lill-borża u lill-ports.
- Hallat bil-mod il-kontenut tal-borża biex tholl ċapep ta' materjal ċellulari u aġhti immedjatament lill-pazjent..
- Tergax tiffriża jew tkessaħ il-prodott imdewweb.

Struzzjonijiet għall-infużjoni

Aucatzyl huwa għal użu awtologu u għal użu ġol-vini biss. Għal premedikazzjoni u disponibbiltà ta' tocilizumab jew terapija alternattiva xierqa kontra IL-6 (eż. siltuximab) ara s-sezzjoni 4.2 tal-SmPC.

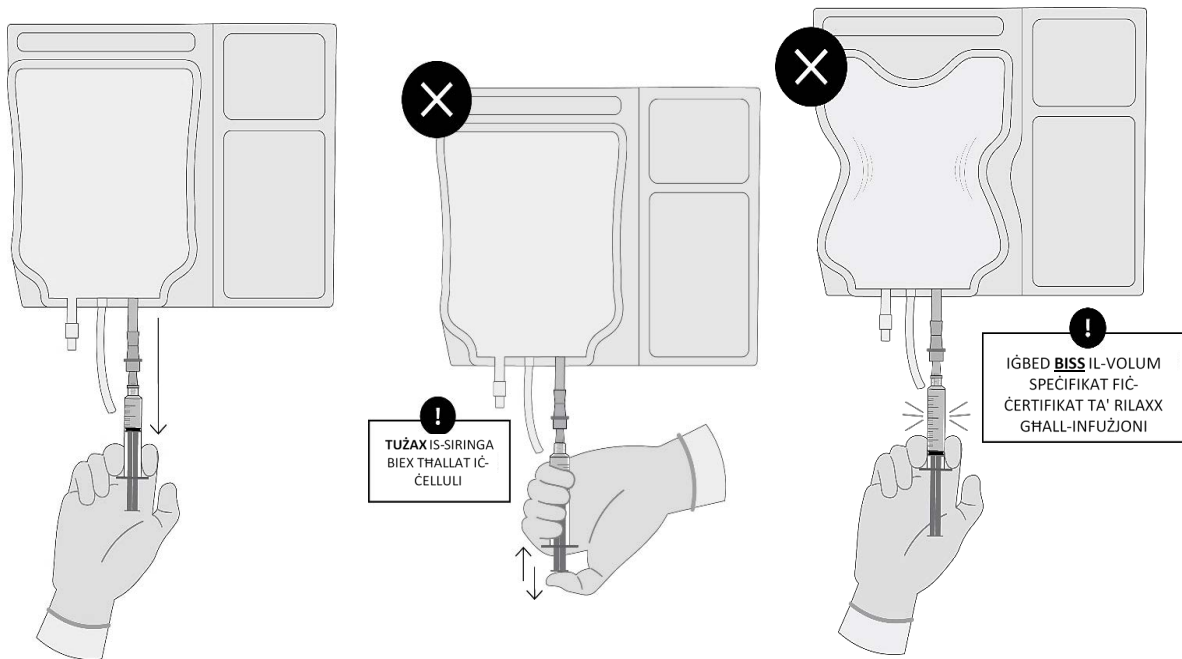
L-identità tal-pazjent trid taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq iċ-Ċertifikat ta' Rilaxx għall-Infużjoni ta' Aucatzyl (RfIC) u fuq it-tikketta tal-borża tal-infużjoni.

Amministrazzjoni tad-doża għal 10×10^6 ċelluli T vijabbli CAR-pożittivi CD19 (infużjoni bbażata fuq siringa)

Id-doża ta' 10×10^6 ċelluli għandha tingħata permezz ta' siringa minħabba li dan huwa l-uniku mod biex jingħata l-volum speċifikat fuq l-RfIC. Il-ġbid tad-doża ta' 10×10^6 għal ġewwa s-siringa għandu jsir kif ġej:

- Ipprepara u amministra Aucatzyl billi tuża teknika asettika.
- Hallat bil-mod il-kontenut tal-borża biex tholl ċapep ta' materjal ċellulari.
- **Il-volum li għandu jingħata għad-doża 10×10^6 huwa speċifikat fuq l-RfIC.**
- Uża l-iżgħar siringa bit-tarf Luer-lock meħtieġa (1, 3, 5, jew 10 mL) bi spike tal-borża Luer-lock **biex tiġbed il-volum speċifikat fuq l-RfIC.**
 - o **TUŽAX filtru** lewkodepletatur.
 - o **TUŽAX is-siringa** biex thallat iċ-ċelloli, **ara l-Figura 3.**

Figura 3: Gwida dwar l-infużjoni tas-siringa ghal doża ta' 10×10^6



- Ipprajma t-tubi b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) qabel l-infużjoni.
- Ladarba Aucatzyl ikun ingħebed fis-siringa, ivverifika l-volum u amministra bħala infużjoni ġol-vini (imbottatura bil-mod bejn wiehied u iehor 0.5 mL/minuta) minn linja venuża ċentrali (jew linja periferali kbira ta' aċċess għall-vini xierqa għall-prodotti tad-demmi).
- Temm l-infużjoni f'temperatura ambjentali fi żmien 60 minuta wara li tinhall u laħlaħ il-linja tat-tubi b'60 mL soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %).
- Armi kwalunkwe porzjon mhux użat ta' Aucatzyl (skont il-linji gwida lokali dwar il-bijosigurtà).

Amministrazzjoni tad-doża għal 100×10^6 u/jew 300×10^6 ċelloli T vijabbli CD19 CAR-pożittivi

- Irreferi għall-RfIC u għall-Pjanifikatur tal-Iskeda tad-Doži għad-dettalji li ġejjin:
 - o Il-volum u n-numru totali taċ-ċelluli T vijabbli CD19 CAR-pożittivi li jinsabu f'kull borża tal-infużjoni.
 - o Id-doża li għandha tiġi amministrata fil-ġurnata tad-dożaġġ partikolari u n-numru ta' boroż meħtieġa biex tingħata d-doża speċifikata taċ-ċelluli T vijabbli CD19 CAR-pożittivi.
 - o Jekk tkun meħtieġa aktar minn borża waħda, dewweb il-borża sussegwenti wara li l-borża ta' qabel tkun ingħatat kollha kemm hi.
- Ipprajma t-tubi b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) qabel l-infużjoni.
- Amministra Aucatzyl permezz ta' infużjoni ġol-vini assistita minn pompa li taħdem bil-gravità jew peristaltika permezz ta' linja venuża ċentrali (jew linja ta' aċċess venuża periferali kbira xierqa għall-prodotti tad-demmi).
 - o **TUŻAX filtru** lewkodepletatur.
 - o Għandhom jiġu applikati tekniki asettici meta titwettag venepuntura, meta jiġu spajkjati l-portijiet, u waqt li jkun qed isir il-proċess ta' amministrazzjoni taċ-ċelluli.
 - o Hallat bil-mod il-kontenut tal-borża waqt l-infużjoni ta' Aucatzyl biex tholl biċċiet taċ-ċelluli minn ma' xulxin.
 - o Infuża l-kontenut kollu tal-borża tal-infużjoni ta' Aucatzyl f'temperatura ambjentali fi żmien 60 minuta wara t-tidwib billi tuża pompa li taħdem bil-gravità jew peristaltika.

- Wara li l-kontenut kollu tal-borża tal-infużjoni jiġi infuż, laħlaħ il-borża bi 30 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %), imbagħad laħlaħ il-linja tat-tubi b'60 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9 %) .
- O Irrepeti l-passi 1-3 għal kwalunkwe borża ta' infużjoni addizzjonali meħtieġa fil-jum tad-dożaġġ partikolari. **Tibdix** iddeżweb il-kontenut tal-borża li jmiss sakemm titlesta l-infużjoni tal-borża ta' qabel.

Monitoraġġ

- Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati kuljum għal 14-il jum wara l-ewwel infużjoni għal sinjali u sintomi potenzjali ta' CRS, ICANS u tossicitajiet oħrajn.
- Il-frekwenza tal-monitoraġġ wara l-ewwel 14-il jum għandha ssir skont id-diskrezzjoni tat-tabib u għandha titkompla għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infużjoni.
- Għid lill-pazjenti biex jibqgħu qrib (mhux iktar minn saġhtejn bogħod) minn centru tat-trattament kwalifikat għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-ewwel infużjoni.

Miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

F'każ ta' esponiment aċċidentali, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem. Is-superfiċji tax-xogħol u materjali li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' Aucatzyl għandhom jiġu dekontaminati b' diżinfettant xieraq.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li ġie f'kuntatt ma' Aucatzyl (skart solidu u likwidu) għandu jiġi ttrattat u mormi bħala skart potenzjalment infettiv f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

ANNESS IV

KONKLUŻJONIJIET DWAR L-GHOTI TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI PPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIĊINI

Konkluzjonijiet ipprezentati mill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini dwar:

- **Awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali**

Is-CHMP, wara li kkunsidra l-applikazzjoni huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn ir-riskju u l-benefiċċju huwa wieħed favorevoli biex jirrakkomanda l-għoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq kondizzjonali kif spjegat aktar fir-Rapport Pubbliku Ewropew ta' Valutazzjoni.