

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aucatzyl 410×10^6 celler infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

2.1 Generell beskrivelse

Aucatzyl (obekabtageneautoleucel) er et genmodifisert autologt cellebasert preparat som inneholdt T-celler transduert *ex vivo* ved hjelp av en lentiviral vektor som uttrykker en anti-CD19-kimær antigenreseptor (CAR) som omfatter et murint anti-CD19-enkjedet variabelt fragment (scFv) forbundet med 4-1BB kostimulerende domene og et CD3-zeta-signaleringsdomene.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hver pasientspesifikk infusjonspose med Aucatzyl inneholder obekabtageneautoleucel ved en batchavhengig konsentrasjon av levedyktige CAR T-celler. Aucatzyl inneholder autologe T-celler som er genmodifisert til å uttrykke en anti-CD19-kimær antigenreseptor (CAR-positive levedyktige T-celler). Legemidlet er pakket i 3 eller flere infusjonsposer som generelt inneholder en celleinfusjonsvæske, dispersjon av en total anbefalt dose på 410×10^6 CAR-positive levedyktige T-celler suspendert i en kryokonserverende løsning. Doseområdet er 308 til 513×10^6 CAR-positive levedyktige T-celler.

Det totale volumet av behandlingen er delt i 3 eller flere poser med variabelt volum som inneholder $(10 + 100 + 300) \times 10^6$ CAR-positive levedyktige T-celler, i henhold til doseringen (se pkt. 4.2).

Den kvantitative informasjonen om legemiddel, herunder antall infusjonsposer (se pkt. 6) som skal administreres, er angitt i sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC) plassert inne i lokket på frysebeholderen som brukes til transport av legemidlet.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 7,5 % dimetylsulfoksid (DMSO), opptil 1131 mg natrium og 39 mg kalium per total dose (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, dispersjon.

Fargeløs til blekgul, svært opaliserende dispersjon.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aucatzyl er indisert for behandling av voksne pasienter 26 år og eldre, med residiverende eller refraktær (r/r) B-celle prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (B ALL).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Aucatzyl skal administreres ved et kvalifisert behandlingssenter av en lege med erfaring i behandling av hematologiske maligniteter og kvalifisert for administrasjon og håndtering av pasienter behandlet med legemidlet.

I tilfelle cytokinfrigjøringsyndrom (CRS), skal minst én dose med tocilizumab, og nødutstyr, være tilgjengelig før infusjon. Behandlingssenteret skal ha tilgang til ytterligere doser av tocilizumab innen 24 timer (se pkt. 4.4). I det eksepsjonelle tilfellet der tocilizumab ikke er tilgjengelig (f.eks. på grunn av en mangel som er oppført i European Medicines Agency-mangelkatalogen), må egnet alternativ anti-interleukin (IL)-6-terapi (f.eks. siltuksimab) for å behandle CRS i stedet for tocilizumab være tilgjengelig før infusjon.

Dosering

Aucatzyl er kun beregnet for autolog og intravenøs bruk (se pkt. 4.4).

Måldosen er 410×10^6 CD19 CAR-positive levedyktige T-celler (område: $308\text{--}513 \times 10^6$ CAR-positive levedyktige T-celler) levert i 3 eller flere infusjonsposer.

Behandlingsregimet består av en delt dose som skal administreres på dag 1 og dag 10 (± 2 dager). Doseregimet vil bli bestemt av tumorbyrden vurdert ved benmarg (BM) blasterprosentandel fra en prøve som ble tatt innen 7 dager før starten av lymfodepleksjonen (figur 1).

RfIC og doseplanleggeren (vedlegg IIIA), som befinner seg inne i lokket på frysebeholderen, må følges for de faktiske celletellingene og volumene som skal infunderes, og for å styre riktig doseregime.

Benmargsvurdering

En BM-vurdering må være tilgjengelig fra en biopsi- og/eller aspiratprøve som er tatt innen 7 dager før oppstart av den lymfodepleterende kjemoterapien. BM-vurderingen vil bli brukt til å bestemme Aucatzyl-doseregimet: Høy tumorbyrde-regime hvis blasterprosenten er $> 20\%$ eller lav tumorbyrde-regime hvis blasterprosenten er $\leq 20\%$ (se figur 1).

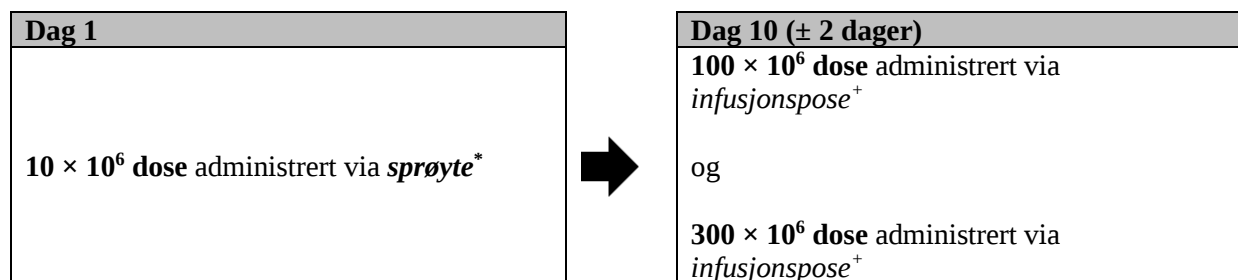
Hvis BM-vurderingsresultatene er ubestemmelige, må biopsien eller aspiratet gjentas (men bare én gang). En gjentatt biopsi eller aspirat skal kun tas før lymfodepleterende kjemoterapi.

Hvis resultatene forblir ubestemmelige, skal høy tumorbyrde-regimet administreres (dvs. administrering av 10×10^6 -dosen på dag 1 i henhold til figur 1).

Figur 1: Aucatzyltumorbyrde justert delt doseregime

Høy tumorbyrde-doseregime

(Benmargsblaster $> 20\%$ eller uavklart)



Lav tumorbyrde-doseregime (Benmargsblaste $\leq 20\%$)

Dag 1		Dag 10 (± 2 dager)
100×10^6 dose administrert via infusjonpose ⁺		10×10^6 dose administrert via <i>sprøyte</i> [*] og 300×10^6 dose administrert via infusjonpose ⁺

*Det nøyaktige volumet som skal administreres via sprøyten er angitt i RfIC. 10×10^6 CD19 CAR-positiv levedyktig T-celleposekonfigurasjon inneholder en overfylling, og derfor er det viktig å kun trekke ut det spesifiserte volumet.

⁺ 100×10^6 - og 300×10^6 -dosene vil bli suspendert i én eller flere infusjonsposer uten overfylling.

Brobehandling

Brobehandling kan vurderes i henhold til forskriverens valg før infusjon for å redusere tumorbyrden eller stabilisere sykdommen (se pkt. 5.1).

Forbehandling (lymfodepleterende kjemoterapi)

Det lymfodepleterende kjemoterapiregimet må administreres før infusjon av Aucatzyl: fludarabin (FLU) $30 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ intravenøst og cyklofosfamid (CY) $500 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ intravenøst på dag -6 og -5, etterfulgt av fludarabin på dag -4 og -3 (total dose: FLU 120 mg/m^2 ; CY 1000 mg/m^2). For doseendringer av cyklofosfamid og fludarabin, se tilsvarende preparatomtaler for cyklofosfamid og fludarabin.

Rebehandling med lymfodepleterende kjemoterapi hos pasienter som ikke kunne få Aucatzyl-dosen på dag 1 som planlagt, kan vurderes hvis det er en Aucatzyl-doseforsinkelse på mer enn 10 dager. Lymfodepleterende kjemoterapi bør ikke gjentas etter at den første dosen med Aucatzyl er administrert.

Aucatzyl infunderes 3 dager (± 1 dag) etter fullføring av lymfodepleterende kjemoterapi (dag 1), noe som tillater minst 48-timers utskylling.

Behandling med Aucatzyl skal utsettes i noen pasientgrupper som er utsatt for risiko (se pkt. 4.4). En forsinkelse i den andre delte dosen kan være nødvendig for å håndtere toksisiteter.

Premedisinering

Det anbefales å premedisinere med paracetamol ($1\,000 \text{ mg}$ oralt) og difenhydramin $12,5$ til 25 mg intravenøst eller peroralt, (eller tilsvarende legemidler) omtrent 30 minutter før infusjonen av Aucatzyl, for å minske risikoen for en infusjonsreaksjon.

Profylaktisk bruk av systemiske kortikosteroider anbefales ikke.

Grunner til å utsette behandling

Forsink Aucatzyl-behandlingen hvis det er uløste, alvorlige bivirkninger fra foregående kjemoterapier, hvis pasienten opplever alvorlig interkurrent infeksjon eller har aktiv graft-versus-vert-sykdom. Hvis pasienten trenger ekstra oksygen, skal Aucatzyl kun infunderes hvis det anses som hensiktsmessig, basert på den behandlende legens nytte- og risikovurdering.

Grunner til å utsette den andre delte dosen

Doseforsinkelser eller opphør av behandling kan være nødvendig etter den første delte dosen for å håndtere bivirkninger som beskrevet i tabell 1.

Tabell 1: Doseforsinkelse eller -avbrudd – veiledning ment for å redusere risikoen for bivirkninger

Bivirkning	Grad ^a	Handler
		Andre delte dose Dag 10 (± 2 dager)
Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS) etter den første delte dosen	Grad 2	Vurder å utsette Aucatzyl-infusjon inntil dag 21 for å la CRS løse seg til grad 1 eller mindre. Hvis CRS vedvarer utover dag 21, skal den andre dosen ikke administreres.
	Grad ≥ 3	Avbryt behandlingen.
Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) etter den første delte dosen (se pkt. 4.4)	Grad 1	Vurder å utsette Aucatzyl-infusjon inntil dag 21 for å la ICANS løse seg fullstendig. Hvis ICANS vedvarer utover dag 21, skal den andre dosen ikke administreres.
	Grad ≥ 2	Avbryt behandlingen.
Pulmonal eller kardial toksisitet etter første delte dose ^{b, c}	Grad ≥ 3	Avbryt behandlingen.
Alvorlig interkurrent infeksjon på tidspunktet for Aucatzyl-infusjon (kan påvirke første og andre dose) (se pkt. 4.4) ^b	Grad ≥ 3	Vurder å utsette Aucatzyl-infusjonen inntil dag 21 til den alvorlige interkurrente infeksjonen anses som kontrollert. Hvis den alvorlige interkurrente infeksjonen vedvarer etter dag 21, skal den andre dosen ikke administreres.
Krav til tilleggsoksygen (kan påvirke første og andre dose) ^{b, c}	Grad ≥ 3	Vurder å utsette Aucatzyl-behandling inntil dag 21 kun hvis CRS har løst seg til grad 1 eller mindre og ICANS har fullstendig løst seg. Hvis bivirkningen vedvarer etter dag 21, skal den andre dosen ikke administreres.
Andre klinisk relevante bivirkninger etter den første delte dosen ^b	Grad ≥ 3	Vurder å utsette Aucatzyl-infusjon inntil dag 21 kun hvis CRS er løst til grad 1 eller mindre og ICANS er fullstendig løst. Hvis bivirkningen vedvarer etter dag 21, skal den andre dosen ikke administreres.

^a Basert på de vanlige terminologikriteriene for bivirkninger (CTCAE) v5.0. Grad 1 er mild, grad 2 er moderat, grad 3 er alvorlig og grad 4 er livstruende. Tilpasset fra behandlingsretningslinjene i National Comprehensive Cancer Network v2.2024 «Management of CAR T-Cell Related Toxicities» og ASTCT/ASBMT-konsensus.

^b Ingen doseutsettelse av andre dose for bivirkninger av grad 1 eller 2.

^c Hvis O₂-metningen er mindre enn 92 % på grunn av medisinske tilstander.

Overvåking

Pasienter bør overvåkes daglig i 14 dager etter den første infusjonen for tegn og symptomer på potensiell CRS, immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS) og andre toksisiteter (se pkt. 4.4).

Hyppigheten av overvåking etter de første 14 dagene skal utføres etter legens skjønn og skal fortsette i minst 4 uker etterpå.

Pasientene skal instrueres om å holde seg i nærheten av det kvalifiserte behandlingssenteret (innen 2 timers reiseavstand) i minst 4 uker etter den første infusjonen.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter over 65 år.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Aucatzyl hos barn og ungdom under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Aucatzyl er kun til autolog og intravenøs bruk.

Administrasjonsinstruksjonene skal følges strengt for å minimere doseringsfeil.

- Et leukodepleterende filter må ikke brukes. Legemidlet må ikke bestråles.
- Aucatzyl-doseplanleggeren (utfylt med pasientens BM-blasteprosent og data fra RfIC) leveres med RfIC og bistår med fastsettingen av riktig doseregime som skal administreres på dag 1 og dag 10 (± 2 dager). RfIC og doseplanleggeren befinner seg inne i lokket på frysebeholderen.
- Tidspunktet for Aucatzyl-tining, overføring og infusjonstid må koordineres.
- Det må bekreftes at pasientens identitet samsvarer med pasientidentifikatorene på infusjonsvæskeposen og RfIC. Ikke infunder hvis informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer.
- Det totale antallet infusjonsposer som skal administreres må også bekreftes med den pasientspesifikke informasjonen på RfIC, se pkt. 6.6.
- Volumet som skal administreres for 10×10^6 -dosen er spesifisert på RfIC. Bruk den minste luer-lock-sprøyten som er nødvendig, avhengig av doseringsvolumet som er spesifisert på RfIC.
- Hvis mer enn én pose trengs, må påfølgende poser kun tines etter at den forrige posen er fullstendig administrert.
- Hele innholdet i Aucatzyl-infusjonsvæskeposen (100×10^6 og 300×10^6) må infunderes ved romtemperatur innen 60 minutter etter tining (infusjonshastighet innen 0,1 til 27 ml/minutt) ved bruk av en gravitasjonspumpe eller peristaltisk pumpe.

Doseadministrering for 10×10^6 CD19 CAR-positive levedyktige T-celler (sprøytebasert infusjon)

10×10^6 -celledose skal administreres via en sprøyte, da dette er den eneste måten å levere volumet som er spesifisert på RfIC. Tilbaketrekking av 10×10^6 -celledose inn i sprøyten skal utføres på følgende måte:

- Klargjør og administrer Aucatzyl ved bruk av aseptisk teknikk med hansker, verneklær og øyevern for å unngå potensiell overføring av smittsomme sykdommer.
- Bland forsiktig innholdet i posen for å løse opp klumper av cellemateriale.
- **Volumet som skal administreres for 10×10^6 -dosen er spesifisert på RfIC.**
- Bruk den minste sprøyten med luer-lock-spiss som er nødvendig (1, 3, 5 eller 10 ml) med en luer-lock-posespiss (eller tilsvarende) for å trekke opp volumet som er spesifisert på RfIC.
 - o **IKKE** bruk et leukodepleterende filter.
 - o **IKKE** bruk sprøyten til å blande cellene.
- Klargjør slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning før infusjon.
- Når Aucatzyl er trukket inn i sprøyten, bekreft volumet og administrer som en intravenøs infusjon (som et sakte trykk omtrent 0,5 ml/minutt) gjennom en sentral veneslange (eller stor perifer venetilgangsslange egnet for blodprodukter).
- Fullfør infusjonen ved romtemperatur innen 60 minutter etter tining, og skyll slangen med 60 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Kast ubrukt porsjon av Aucatzyl i henhold til lokale retningslinjer.

Doseadministrering for 100×10^6 og/eller 300×10^6 CD19 CAR-positive levedyktige T-celler

- Referer til RfIC for følgende detaljer:
 - o Volumet og det totale CD19 CAR-positive levedyktige T-celletallet i hver infusjonspose.
 - o Avhengig av konfigurasjonen av infusjonsposen og pasientens sykdomsbyrde, kan dosen suspenderes i én eller flere infusjonsposer som skal administreres på dag 1 eller dag 10. Referer til RfIC og doseplanleggeren for dosen som skal administreres på den gitte doseringsdagen og antall poser som kreves for å levere den spesifiserte CD19 CAR-positive levedyktige T-celledosen. Hvis mer enn én pose trengs, tin neste pose kun etter at den forrige posen er fullstendig administrert.
- Klargjør slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning før infusjon.
- Administrer Aucatzyl via en tyngdekrafts- eller peristaltisk pumpeassistert intravenøs infusjon gjennom en sentral veneslange (eller stor perifer venetilgangsslange egnet for blodprodukter).
 - o **IKKE** bruk et leukodepleterende filter.
 - o Aseptiske teknikker må brukes ved utføring av venepunksjon (hvis aktuelt), innsetting av portene og gjennom celleadministreringsprosessen.
- Bland forsiktig innholdet i posen under Aucatzyl-infusjon for å løse opp celleklumper.
- Infunder hele innholdet i Aucatzyl-infusjonsvæskeposen ved romtemperatur innen 60 minutter etter tining ved hjelp av en gravitasjonspumpe eller peristaltisk pumpe.
 - o Etter at hele innholdet i infusjonsposen er infundert, skyll posen med 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, og skyll deretter slangen med 60 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
 - o Gjenta trinn 1-3 for eventuelle ekstra infusjonsposer som kreves på den gitte doseringsdagen. **IKKE** start tining av neste pose før infusjon av forrige pose er fullført.

Mer informasjon om planlegging, klargjøring, administrasjon, tiltak ved utilsiktet eksponering og destruksjon av Aucatzyl finnes i pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Kontraindikasjoner for den lymfodepleterende kjemoterapien må vurderes.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

Sporbarhetskravene for cellebaserte legemidler for avanserte terapier skal følges. For å sikre sporbarhet skal navnet på legemidlet, batchnummer og navn på den behandlede pasienten oppbevares i 30 år etter legemidlets utløpsdato.

Autolog bruk

Aucatzyl er kun beregnet til autolog bruk og skal ikke under noen omstendigheter administreres til andre pasienter. Aucatzyl må ikke administreres dersom informasjonen på etikettene og sertifikatet for frigivelse til infusjon (RfIC) ikke samsvarer med pasientens identitet.

Generelt

Tilgjengeligheten av Aucatzyl må bekreftes før start av det lymfodepleterende kjemoterapiregimet.

Pasienter bør vurderes klinisk på nytt før administrasjon av lymfodepleterende kjemoterapi og Aucatzyl for å sikre at det ikke er noen grunner til å utsette behandlingen.

Advarsler og forsiktighetsregler for lymfodepleterende kjemoterapi må tas i betraktning.

Grunner til å utsette eller avbryte behandling

Aucatzyl skal ikke administreres til pasienter med klinisk signifikante aktive systemiske infeksjoner, i nærvær av signifikante sikkerhetsbekymringer etter lymfodepleterende kjemoterapi eller pasienter som trenger ekstra oksygen for behandling av den medisinske tilstanden deres (se pkt. 4.2).

Cytokinfrikingssyndrom (CRS)

CRS ble rapportert etter behandling med Aucatzyl (se pkt. 4.8). CRS er mer sannsynlig hos pasienter med en høy tumorbyrde. CRS kan forekomme opptil 23 dager etter infusjon. Alvorlige bivirkninger har blitt rapportert etter Aucatzyl-infusjon. Generelt kan CRS etter CAR T-behandling være livstruende.

Pasienter må rådes til å søke umiddelbar medisinsk hjelp dersom tegn eller symptomer på CRS oppstår på noe tidspunkt.

Ved første tegn på CRS skal pasienten umiddelbart bli evaluert for sykehusinnleggelse og for behandling i henhold til veiledningen i tabell 2 og for administrering av støttende pleie. Bruk av myeloide vekstfaktorer som granulocyttykologistimulerende faktor (G-CSF) eller granulocyttymakrofagkologistimulerende faktor (GM-CSF) bør unngås under CRS, gitt potensialet til å forverre CRS-symptomer.

Pasienter bør overvåkes daglig i 14 dager etter den første infusjonen for tegn og symptomer på potensiell CRS. De vanligste manifestasjonene av CRS inkluderte feber, hypotensjon og hypoksi. Hyppigheten av overvåking etter de første 14 dagene skal utføres etter legens skjønn og skal fortsette i minst 4 uker etter infusjon (se pkt. 4.2).

CRS skal håndteres basert på pasientens kliniske presentasjon og i henhold til CRS-graderings- og administreringsveiledning gitt i tabell 2. Ved første tegn på CRS skal behandling med tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider innledes.

Sørg for umiddelbar tilgang til tocilizumab i 24 timer for hver pasient før infusjon av Aucatzyl. Hvis tocilizumab i et unntakstilfelle ikke er tilgjengelig, må egnet alternativ anti-IL-6-behandling (f.eks. siltuksimab) for å behandle CRS være tilgjengelig før infusjon.

Evaluering for hemofagocytisk lymfocytose (HLH) / makrofag aktiveringssyndrom (MAS) skal vurderes hos pasienter med alvorlig eller ikke-responsiv CRS.

Løsning av enhver pågående grad > 2 CRS til grad 1 eller mindre skal sikres før start av den andre delte infusjonen/dosen.

Tabell 2: CRS-gradering og administreringsveiledning

CRS grad^a	Anti-IL-6-terapi^b	Kortikosteroider^c
Grad 1 Feber ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).	For forlenget CRS (> 3 dager) hos pasienter eller de med betydelige symptomer, komorbiditeter og/eller eldre, administrer 1 dose tocilizumab 8 mg/kg intravenøst over 1 time (ikke overskrid 800 mg).	I/A
Grad 2 Feber med hypotensjon som ikke krever vasopressorer, og/eller Hypoksi som krever nesepølse med lav flow eller blow-by.	Tocilizumab 8 mg/kg intravenøst over 1 time (ikke overskrid 800 mg/dose). Gjenta tocilizumab hvis ingen forbedring; ikke mer enn 3 doser i 24 timer – med maksimalt 4 doser totalt. Hvis det ikke er noen respons på behandling med tocilizumab $\pm$ kortikosteroider, kan siltuksimab legges til.	For vedvarende refraktær hypotensjon etter 1–2 doser med anti-IL-6-terapi: vurder deksametason 10 mg intravenøst hver 12.–24. time.

CRS grad^a	Anti-IL-6-terapi^b	Kortikosteroider^c
Grad 3 Feber med hypotensjon som krever en vasopressor med eller uten vasopressin, og/eller Hypoksi som krever oksygen via nesepprøyte med høy flow, ansiktsmaske, ikke-reventilerende maske eller Venturi-maske.	Tocilizumab per grad 2 ^c , hvis maksimal dose ikke er nådd innen 24 timer.	Deksametason 10 mg intravenøst hver 6.–12. time. Hvis refraktær, håndter som grad 4.
Grad 4 Feber med hypotensjon som krever flere vasopressorer (unntatt vasopressin), og/eller Hypoksi som krever positivt trykk (f.eks. CPAP, BiPAP, intubering og mekanisk ventilasjon).	Tocilizumab per grad 2 ^c , hvis maksimal dose ikke er nådd innen 24 timer.	Deksametason 10 mg intravenøst hver 6. time. Hvis refraktær, vurder 3 doser metylprednisolon 1000 mg intravenøst. Hvis refraktær, vurder dosering hver 12. time.

BiPAP = bilevel positivt luftveistrykk; CPAP = kontinuerlig positivt luftveistrykk; CRS = cytokinfrigjøringsyndrom; CTCAE = vanlige terminologikriterier for bivirkninger; IL = interleukin; I/A = ikke relevant; NCI = National Cancer Institute.

^a Basert på ASTCT/ASBMT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy / American Society for Blood and Marrow Transplantation Consensus Grading og NCI CTCAE versjon 5.0.

^b Se Foreskrivningsinformasjon for hvert middel.

^c Etter hver dose, vurder behovet for påfølgende dosering.

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS)

Alvorlige, livstruende eller dødelige neurologiske bivirkninger, også kjent som ICANS, har blitt observert hos pasienter behandlet med AUCATZYL (se pkt. 4.8).

Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på ICANS, og de skal rådes til å søke umiddelbar legehjelp dersom tegn eller symptomer på nevrotoksisitet oppstår på noe tidspunkt. Forbigående neurologiske symptomer kan være heterogene og inkluderer encefalopati, afasi, letargi, hodepine, skjelving, ataksi, søvnforstyrrelse, angst, agitasjon og tegn på psykose. Alvorlige reaksjoner inkluderer krampeanfallet og redusert bevissthetsnivå.

Utelukk andre årsaker til neurologiske tegn eller symptomer. Vær forsiktig når du foreskriver legemidler som kan forårsake depresjon i sentralnervesystemet (CNS), bortsett fra anti-convulserende behandling som skal håndteres i henhold til ICANS i tabell 3. Utfør et elektroencefalogram (EEG) for anfallsaktivitet for $\geq$ grad 2 nevrotoksisitet.

Hvis samtidig CRS mistenkes under ICANS-hendelsen, skal følgende behandlinger administreres:

- Kortikosteroider i henhold til den mer aggressive intervensjonen basert på CRS- og ICANS-gradene i tabell 2 og tabell 3.
- Tocilizumab i henhold til CRS-grad i tabell 2.
- Anfallsforebyggende behandling i henhold til ICANS i tabell 3.

Hvis ICANS mistenkes, bør en neurologisk vurdering og gradering utføres minst to ganger daglig som inkluderer kognitiv vurdering og motorisk svakhet. En neurologisk konsultasjon skal gis ved første tegn på nevrotoksisitet, samt MR-avbildning med og uten kontrast (eller hjerne-CT hvis MR ikke er mulig) for $\geq$ grad 2 nevrotoksisitet.

Hvis ICANS mistenkes, håndteres det i henhold til anbefalingene i tabell 3. Intravenøs hydrering anbefales hos pasienter som en aspirasjonsforanstaltning. Gi intensiv støttebehandling for alvorlige eller livstruende nevrologiske toksisiteter.

Egnet terapeutisk behandling skal gis, og løsning av enhver pågående grad > 1 ICANS skal sikres før start av den andre delte infusjonen/dosen (se pkt. 4.2).

Tabell 3: ICANS-bivirkningsgradering og administreringsveiledning (alle grader)

ICANS grad ^a	Samtidig CRS	Ingen samtidig CRS
Grad 1 ICE-score ^b : 7–9 uten redusert bevissthetsnivå.	Tocilizumab 8 mg/kg intravenøst over 1 time (skal ikke overstige 800 mg). ^c	Støttende pleie.
Grad 2 ICE-score ^b : 3–6 og/eller mild somnolens, våkner av stemme.	Tocilizumab per grad 1 ^c , Ytterligere behandling, se kolonnen «Ingen samtidig CRS». Vurder å overføre pasienten til intensivavdelingen hvis nevrotoksisiteten er forbundet med grad ≥ 2 CRS.	- Støttende pleie. 1 dose deksametason 10 mg intravenøst og revurder. Kan gjentas hver 6.–12. time, hvis det ikke er noen forbedring. - Vurder anfallsforebyggende behandling (f.eks. levetiracetam) for krampeprofylakse.
Grad 3 ICE-score ^b : 0–2 og/eller Redusert bevissthetsnivå, våkner kun ved taktil stimulus, og/eller Alle kliniske anfall som er fokale eller generaliserte og som løser seg raskt eller ikke-konvulsive anfall på EEG som løses ved intervensjon, og/eller Fokal eller lokal ødem på nevroavbildning.	Tocilizumab per grad 1. ^c Ytterligere behandling, se kolonnen «Ingen samtidig CRS».	- Pleie på intensivavdeling anbefales. - Deksametason 10 mg intravenøst hver 6. time eller metylprednisolon, 1 mg/kg intravenøst hver 12. time. - Vurder å gjenta nevroavbildning (CT eller MR) hver 2.–3. dag hvis pasienten har vedvarende grad ≥ 3 nevrotoksisitet. - Vurder anfallsforebyggende behandling (f.eks. levetiracetam) for krampeprofylakse.
Grad 4 ICE-score ^b : 0 (pasienten kan ikke vekkes og kan ikke utføre ICE) og/eller Bevisstløshet eller koma og/eller Livstruende forlenget anfall (≥ 5 minutter) eller gjentatte kliniske eller elektriske kramper uten retur til baseline	Tocilizumab per grad 1. ^c Ytterligere behandling, se kolonnen «Ingen samtidig CRS».	- Pleie på intensivavdeling, vurder mekanisk ventilasjon for å beskytte luftveiene. - Høydose steroider. - Vurder å gjenta nevroavbildning (CT eller MR) hver 2.–3. dag hvis pasienten har vedvarende grad ≥ 3 nevrotoksisitet. - Behandle konvulsiv status epilepticus i henhold til institusjonens retningslinjer.

mellom dem, og/eller Diffust cerebralt ødem ved nevroavbildning, decerebrat eller dekortikat posturing eller papilloødem, kranienerve VI-parese eller Cushings triad.		
--	--	--

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; ASBMT = American Society for Blood and Marrow Transplantation; CAT = kimær antigenreseptor; CRS = cytokinfrigjøringsyndrom; CT = datatomografi; ICE = immuneffektorcelle-assosiert encefalopati; EEG = elektroencefalogram; ICANS = immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksitetssyndrom; ICP = intrakranielt trykk; intensivavdeling = intensivavdeling; IL = interleukin; i.v. = intravenøs; MR = magnetisk resonanstomografi; NCCN = National Comprehensive Cancer Network.

- ^a Tilpasset fra ASTCT/ASBMT ICANS Consensus and NCCN Guidelines v1.2025 om håndtering av CAR T-cellerelaterte toksisiteter. ICANS-graden bestemmes av den mest alvorlige hendelsen (ICE-score, bevissthetsnivå, krampeanfallet, motoriske funn, hevet ICP/cerebral ødem) som ikke kan tilskrives noen annen årsak.
- ^b Redusert bevissthet skal ikke kunne tilskrives noen annen årsak (f.eks. ingen beroligende legemidler).
- ^c Gjenta tocilizumab hver 8. time etter behov hvis det ikke responderes på i.v.-væsker eller økende ekstra oksygen. Begrens til maksimalt 3 doser i en 24-timers periode; maksimalt totalt 4 doser. Ved tilfeller av tocilizumab må det administreres egnet alternativ anti-IL-6-terapi (f.eks. siltuksimab).

Forlengede cytopenier

I FELIX-studien forekom grad 3 eller høyere forlenget cytopeni etter Aucatzyl-infusjon svært vanlig og inkluderte trombocytopeni og nøytropeni (se pkt. 4.8). Pasienter kan utvise cytopeni i flere uker etter lymfodepleterende kjemoterapi og Aucatzyl-infusjon. De fleste pasienter som opplevde cytopeni grad 3 i måned 1 etter Aucatzyl-behandling, gikk tilbake til grad 2 eller lavere i måned 3.

Pasientens blodverdier skal overvåkes etter Aucatzyl-infusjon. Forlengede cytopenier skal håndteres i henhold til institusjonens retningslinjer.

Alvorlige infeksjoner

Aucatzyl skal ikke administreres til pasienter med klinisk signifikante aktive, systemiske infeksjoner. Pasienter skal overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon før, under og etter Aucatzyl-infusjon og behandles på riktig måte. Egnet profylaktisk og terapeutisk behandling for infeksjoner skal gis (se pkt. 4.2), og fullstendig oppløsning av alvorlig interkurrent infeksjon skal sikres før den andre dosen startes.

Alvorlige infeksjoner, inkludert livstruende eller dødelige infeksjoner, forekom hos pasienter etter å ha fått Aucatzyl. Grad 3 eller høyere febril nøytropeni ble observert hos pasienter etter Aucatzyl-infusjon (se pkt. 4.8) og kan være samtidig med CRS. I tilfelle av febril nøytropeni, skal infeksjonen evalueres og håndteres med bredspektrede antibiotika, væsker og annen støttende behandling som medisinsk indisert.

Hos immunsuppressive pasienter har livstruende og dødelige opportunistiske infeksjoner, inkludert disseminerte soppinfeksjoner og viral reaktivering (f.eks. HHV-6) blitt rapportert. Muligheten for disse infeksjonene skal vurderes hos pasienter med nevrologiske hendelser, og hensiktsmessige diagnostiske evalueringer må utføres.

Viral reaktivering

Viral reaktivering, f.eks. HBV-reaktivering, kan forekomme hos pasienter behandlet med legemidler rettet mot B-celler og kan resultere i fulminant hepatitt, leversvikt og død.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi er forårsaket av B-celleaplasti og har blitt sett på som en konsekvens av nedbryting av normale B-celler ved CD19 CAR T-behandling. Hypogammaglobulinemi ble rapportert hos pasienter behandlet med Aucatzyl (se pkt. 4.8).

Hypogammaglobulinemi predisponerer pasienter for å bli mer utsatt for infeksjoner.

Immunoglobulinnivåer skal overvåkes etter behandling med Aucatzyl og håndteres i henhold til institusjonens retningslinjer, inkludert infeksjonsforholdsregler, antibiotika eller antiviral profylakse og immunoglobulinerstatning.

Hemofagocytisk lymfohistiocytose og makrofagaktiveringssyndrom

HLH/MAS-syndrom ble rapportert etter behandling med Aucatzyl (se pkt. 4.8). Behandling skal administreres i henhold til institusjonens standarder.

Tidligere stamcelletransplantasjon (GvHD)

Det anbefales ikke at pasienter mottar Aucatzyl innen 3 måneder etter å ha gjennomgått en allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT) på grunn av risikoen for at Aucatzyl forverrer GvHD.

Leukaferese for Aucatzyl-produksjon skal utføres minst 3 måneder etter allogen HSCT.

Sekundære maligniteter inkludert T-celleopprinnelse

Pasienter behandlet med Aucatzyl kan utvikle sekundære maligniteter. T-cellemaligniteter har blitt rapportert etter behandling av hematologiske maligniteter med en BCMA- eller CD19-directed CAR T-cellebehandling. T-cellemaligniteter, inkludert CAR-positive maligniteter, har blitt rapportert innen uker og opptil flere år etter administrering av en CD19- eller BCMA-rettet CAR T-cellebehandling. Det har vært fatale resultater.

Pasienter bør overvåkes hele livet for tegn på sekundære maligniteter. I tilfelle det oppstår en sekundær malignitet, skal selskapet kontaktes for å få instruksjoner om innsamling av pasientprøver for testing.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS, som kan være alvorlig, har blitt observert i FELIX-studien. For å minimere risikoen for TLS, bør pasienter med høy tumorbyrde motta TLS-profylakse i henhold til standard retningslinjer før Aucatzyl-infusjon. Tegn og symptomer på TLS etter Aucatzyl-infusjoner må overvåkes, og hendelser må håndteres i henhold til standard retningslinjer.

Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi, kan forekomme på grunn av DMSO i Aucatzyl.

Overføring av et smittestoff

Selv om Aucatzyl er testet for sterilitet og mykoplasma, finnes det en risiko for overføring av smittestoffer. Helsepersonell som administrerer Aucatzyl, skal derfor overvåke pasienter med hensyn til tegn og symptomer på infeksjoner etter behandling, og behandle disse på en forsvarlig måte dersom det er nødvendig.

Interferens med virologisk testing

På grunn av begrensede og korte spenn av identisk genetisk informasjon mellom den lentivirale vektoren som brukes til å lage Aucatzyl og hiv, kan noen hiv-nukleinsyretester (NAT) gi et falskt positivt resultat.

Serologisk testing

Screening for HBV, HCV, hiv og andre smittestoffer må utføres i samsvar med kliniske retningslinjer før innsamling av celler for produksjon (se pkt. 4.2). Leukaferese materiale fra pasienter med aktiv hiv, aktiv HBV eller aktiv HCV-infeksjon vil ikke bli akseptert for produksjon.

Blod-, organ-, vevs- og celledonasjon

Pasienter behandlet med Aucatzyl skal ikke gi blod, organer, vev og celler til transplantasjon. Denne informasjonen er angitt i pasientkortet som skal gis til pasienten etter behandling.

Aktivt CNS-lymfom

Det er begrenset erfaring med bruk av dette legemidlet hos pasienter med aktivt CNS-lymfom definert som hjernemetastaser bekreftet ved avbildning. Asymptomatiske pasienter med maksimalt CNS-2-sykdom (definert som hvite blodceller < 5/μl i cerebral spinalvæske med tilstedeværelse av lymfoblaster) uten klinisk tydelige nevrologiske endringer ble behandlet med Aucatzyl, men data er begrenset i denne populasjonen. Derfor er det ikke etablert nytte/risiko for Aucatzyl i disse populasjonene.

Samtidig sykdom

Pasienter med en historie med eller aktiv CNS-lidelse eller utilstrekkelig nyre-, lever-, lunge- eller hjertefunksjon ble ekskludert fra studiene. Disse pasientene vil sannsynligvis være mer sårbare for konsekvensene av bivirkningene beskrevet nedenfor og krever spesiell oppmerksomhet.

Tidligere behandling med anti-CD19-terapi

Aucatzyl anbefales ikke hvis pasienten har CD19-negativ sykdom eller en ubekreftet CD19-status.

Langsiktig oppfølging

Det er forventet at pasientene skrives inn i en langsiktig oppfølgingsstudie eller et register for langtidsoppfølging, slik at sikkerheten og effekten av Aucatzyl kan forstås bedre på lang sikt.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder 1131 mg natrium per måldose. Dette tilsvarer 57 % av WHOs anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen person.

Kaliuminnhold

Dette legemidlet inneholder 39 mg kalium per måldose. Dette tilsvarer 1 % av WHOs anbefalte daglige minimumsinntak på 3,51 g kalium for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Profylaktisk bruk av systemiske kortikosteroider kan forstyrre aktiviteten til Aucatzyl. Profylaktisk bruk av systemiske kortikosteroider anbefales derfor ikke før infusjon (se pkt. 4.2).

Administrasjon av tocilizumab eller kortikosteroider for behandling av CRS og ICANS påvirket ikke frekvensen eller omfanget av ekspansjon og vedvarenhet.

Levende vaksiner

Det er ikke undersøkt om immunisering med levende virale vaksiner under eller etter behandling med Aucatzyl er trygt. Som en forholdsregel anbefales ikke vaksinasjon med levende vaksiner i minst 6 uker før oppstart av lymfodepleterende kjemoterapi, under behandling med Aucatzyl og til immungjenvinning etter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Graviditetsstatusen hos fertile kvinner må verifiseres før Aucatzyl-behandlingen påbegynnes. Aucatzyl anbefales ikke til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Se foreskrivelsesinformasjonen for lymfodepleterende terapi for informasjon om behovet for effektiv prevensjon hos pasienter som mottar lymfodepleterende kjemoterapi.

Det finnes utilstrekkelige eksponeringsdata til å gi en anbefaling om prevensjonsvarighet etter behandling med Aucatzyl.

Graviditet

Det er en begrenset mengde data fra bruken av obekabtageneautoleucel hos gravide kvinner. Ingen reproduktive og utviklingsmessige toksisitetsstudier hos dyr har blitt utført med Aucatzyl for å vurdere om det kan forårsake fosterskade når det administreres til en gravid kvinne (se pkt. 5.3).

Det er ikke kjent om obekabtageneautoleucel har potensial til å bli overført til fosteret. Basert på virkningsmekanismen kan de transduerte cellene forårsake føtal toksisitet, inkludert B-cellelymfocytopen, hvis de krysser placenta. Aucatzyl anbefales derfor ikke for gravide kvinner. Gravide kvinner må informeres om de potensielle risikoene for fosteret.

Graviditet etter behandling med Aucatzyl må diskuteres med behandlende lege.

Vurdering av immunglobulinnivåer og B-celler hos nyfødte barn av mødre behandlet med Aucatzyl må vurderes.

Amming

Det er ukjent om obekabtageneautoleucel-celler skilles ut i morsmelk hos mennesker eller overføres til det ammende barnet. En risiko for det ammende spedbarnet kan ikke utelukkes. Kvinner som ammer må informeres av behandlende lege om den potensielle risikoen for barnet som ammes.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data om effekten av Aucatzyl på fertilitet. Virkninger på mannlig og kvinnelig fertilitet har ikke blitt evaluert i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Aucatzyl har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

På grunn av muligheten for nevrologiske hendelser, inkludert endret mental status eller kramper, skal pasienter avstå fra å kjøre eller operere tunge eller potensielt farlige maskiner inntil minst 8 uker etter infusjon eller inntil den nevrologiske hendelsen er løst av behandlende lege.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste ikke-laboratoriske bivirkningene av enhver grad inkluderte CRS (68,5 %), infeksjoner – patogen uspesifisert (44,9 %), muskel-og skjelettsmerte (31,5 %), pyreksi (29,1 %), smerte (27,6 %), kvalme (26,0 %), diaré (25,2 %), hodepine (23,6 %), tretthet (22,0 %) og blødning (21,3 %).

De vanligste bivirkningene av grad 3 eller høyere var infeksjoner – patogen uspesifisert (24,4 %), febril nøytropeni (23,6 %), virusinfeksjoner (13,4 %) og bakterielle infeksjonsforstyrrelser (11,0 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene av enhver grad inkluderte infeksjoner – patogen uspesifisert (20,5 %), febril nøytropeni (13,4 %), ICANS (9,4 %), CRS (7,9 %), sepsis (7,9 %) og pyreksi (7,1 %).

De vanligste grad 3 og 4 unormale laboratoriefunn inkluderte nøytropeni (98,4 %), leukocytter redusert (97,6 %), lymfocytter redusert (95,3 %), trombocytopeni (77,2 %) og anemi (65,4 %).

Den lymfodepleterende kjemoterapien før Aucatzyl-administrering bidrar også til unormale laboratoriefunn.

Tabulert liste over bivirkninger

Tabell 4 oppsummerer bivirkningene hos totalt 127 pasienter eksponert for Aucatzyl i fase Ib og fase II FELIX-studien. Disse reaksjonene presenteres etter Medical Dictionary for Regulatory Activities systemorganklasse og etter hyppighet. Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$) og vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$). Innenfor hver frekvensgruppering presenteres bivirkninger etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 4: Bivirkninger identifisert med Aucatzyl

Organklasser (SOC)	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
	Svært vanlige	Infeksjoner – patogen uspesifisert Bakterielle smittsomme sykdommer COVID-19 Virusinfeksjonssykdommer unntatt COVID-19 Smittsomme soppsykdommer Sepsis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
	Svært vanlige	Nøytropeni ^a Leukopeni ^a Lymfopeni ^a Trombocytopeni ^a Anemi ^a Febril nøytropeni Koagulopati
Forstyrrelser i immunsystemet		
	Svært vanlige	Cytokinfrigjøringssyndrom
	Vanlige	Hypogammaglobulinemi Hemofagocytisk lymfohistiocytose Transplantat-mot-vert-sykdom
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
	Svært vanlige	Redusert matlyst
Psykiatriske lidelser		
	Vanlige	Delirium ^b
Nevrologiske sykdommer		
	Svært vanlige	Hodepine Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom Encefalopati ^c Svimmelhet
	Vanlige	Skjelving
Hjertesykdommer		
	Svært vanlige	Takykardi
	Vanlige	Arytmi Hjertesvikt Palpasjoner
Karsykdommer		
	Svært vanlige	Hypotensjon Blødning
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
	Svært vanlige	Hoste
Gastrointestinale sykdommer		
	Svært vanlige	Kvalme Diaré Oppkast Abdominal smerte

Organklasser (SOC)	Frekvens	Bivirkning
		Forstoppelse
	Vanlige	Stomatitt
Hud- og underhudssykdommer		
	Svært vanlige	Utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
	Svært vanlige	Muskelskjelettsmerte
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
	Svært vanlige	Pyreksi Smerte Tretthet Ødem
	Vanlige	Frysninger
Undersøkelser		
	Svært vanlige	Alaninaminotransferase økt ^a Vekt redusert Hyperferritinemi Aspartat aminotransferase økt ^a
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer		
	Vanlige	Infusjonsrelatert reaksjon

^a Frekvens basert på laboratorieparameter grad 3 eller høyere.

^b Delirium inkluderer agitasjon, delirium, desorientering, hallusinasjon, irritabilitet.

^c Encefalopati inkluderer afasi, kognitivforstyrrelse, forvirring, redusert bevissthetsnivå, forstyrrelse i oppmerksomhet, dysartri, dysgrafi, encefalopati, letargi, hukommelsessvikt, endringer i mental status, posterior reversibelt encefalopatisyndrom, somnolens.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Cytokinfrigjøringssyndrom

CRS ble rapportert hos 68,5 % av pasientene, inkludert grad 3 CRS hos 2,4 % av pasientene. Median tid til utbrudd av CRS av enhver grad var 8 dager etter den første infusjonen (område: 1–23 dager) med en median varighet på 5 dager (område: 1–21 dager).

I FELIX-studien hadde 80 % av pasientene som opplevde CRS, ≥ 5 % blaster i sin BM på tidspunktet for lymfodeplesjon, med 39 % av pasientene med > 75 % blaster i sin BM. De vanligste manifestasjonene av CRS blant pasienter som opplevde CRS inkluderte feber (68,5 %), hypotensjon (25,2 %) og hypoksi (11,8 %).

De fleste pasientene opplevde CRS etter den første, men før den andre infusjonen med Aucatzyl. Av de 87 pasientene som opplevde CRS, forekom CRS hos 64,3 % etter den første, men før den andre infusjonen av Aucatzyl med en mediantid til utbrudd på 6 dager (område: 3–9 dager). Median tid til utbrudd etter den andre infusjonen var 2 dager (område: 1–2 dager). Den primære behandlingen for CRS var tocilizumab (75,9 %), hvor pasienter også fikk kortikosteroider (22,9 %) og andre anticytokinbehandlinger (13,8 %), se pkt. 4.4.

Hemofagocytisk lymfohistiocytose (HLH) / makrofagaktiveringssyndrom (MAS)

HLH/MAS, inkludert alvorlige og livstruende reaksjoner, kan forekomme etter behandling med Aucatzyl. HLH/MAS ble rapportert hos 1,6 % av pasientene og inkluderte hendelser av grad 3 og grad 4 med en tid for utbrudd på henholdsvis dag 22 og dag 41. Én pasient opplevde en samtidig ICANS-hendelse etter Aucatzyl-infusjon (se pkt. 4.4).

Immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom

ICANS ble rapportert hos 29 pasienter (22,8 %). Grad ≥ 3 ICANS forekom hos 9 pasienter (7,1 %) etter behandling med Aucatzyl. Én pasient (1,1 %) opplevde grad 4 ICANS. De vanligste symptomene inkluderte forvirringstilstand (9,4 %) og skjelving (4,7 %).

I FELIX-studien hadde de fleste pasienter som opplevde ICANS (89,7 %) og alle pasienter som opplevde grad ≥ 3 ICANS, > 5 % blaster i sin BM på tidspunktet for lymfodepleterende behandling. Blant pasientene som opplevde grad ≥ 3 ICANS, hadde 5 pasienter > 75 % blaster i sin BM.

Median tid til utbrudd for ICANS-hendelser var 12 dager (område: 1–31 dager) med en median varighet på 8 dager (område: 1–53 dager). Median tid til utbrudd for ICANS-hendelser etter den første infusjonen og før den andre infusjonen var 8 dager (område: 1–10 dager) og 6,5 dager (område: 2–22 dager) etter den andre infusjonen. Utbrudd av ICANS etter den andre infusjonen forekom hos de fleste pasientene (62,1 %).

24 pasienter fikk behandling for ICANS. Alle behandlede pasienter fikk kortikosteroider med høy dose, og 12 pasienter fikk profylaktisk anti-epileptika (se pkt. 4.4).

Forlenget cytopeni

Blant sikkerhetssettet (N=127) var mediantid fra dag med Aucatzyl-infusjon til nøytrofil bedring til $\geq 0,5 \times 10^9/L$ og $\geq 1 \times 10^9/L$ (basert på tellinger ved screening) henholdsvis 0,8 måneder og 1,9 måneder.

Grad ≥ 3 cytopenier ved måned 1 etter infusjon ble observert hos 68,5 % av pasientene og inkluderte nøytropeni (57,5 %) og trombocytopeni (52,0 %). Grad 3 eller høyere cytopenier i måned 3 etter Aucatzyl-infusjon ble observert hos 21,3 % av pasientene og inkluderte nøytropeni (13,4 %) og trombocytopeni (13,4 %) (se pkt. 4.4).

Infeksjoner

Infeksjoner etter Aucatzyl-infusjon (alle grader) forekom hos 70,9 % av pasientene. Grad 3 eller 4 ikke-COVID-19-infeksjoner forekom hos 44,9 % av pasientene, inkludert uspesifisert patogen (24,4 %), bakterielle (11,0 %), sepsis (10,2 %), virale (5,5 %) og soppinfeksjoner (4,7 %).

Dødelige infeksjoner av uspesifisert patogen ble rapportert hos 0,8 % av pasientene. Fatal sepsis forekom hos 3,9 % av pasientene.

Grad 3 eller høyere febril nøytropeni ble observert hos 23,6 % av pasientene etter Aucatzyl-infusjon og kan være samtidig med CRS (se pkt. 4.4).

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi ble rapportert hos 9,4 % av pasientene behandlet med Aucatzyl, inkludert 2 tilfeller (1,6 %) av grad 3 hypogammaglobulinemi (se pkt. 4.4).

Immunogenisitet

Humoral immunogenisitet av Aucatzyl ble målt ved bruk av en analyse for deteksjon av anti-legemiddel-antistoffer mot Aucatzyl. I FELIX-studien testet 8,7 % av pasientene positivt for anti-CD19 CAR-antistoffer pre-infusjon. Behandlingsinduserte anti-CD19 CAR-antistoffer ble påvist hos 1,6 % av pasientene. Det finnes ingen bevis på at tilstedeværelsen av allerede eksisterende antistoffer eller antistoffer etter infusjon av anti-CD19 CAR påvirker effekten, sikkerheten, den innledende ekspansjonen og vedvarenheten til Aucatzyl.

Den cellulære immunogenisiteten til Aucatzyl ble målt ved hjelp av en enzymbundet immunsorbent spotanalyse for deteksjon av T-celleresponser, målt ved produksjon av interferon gamma (IFN- γ) til den fulle lengden anti-CD19 CAR. Kun 3,1 % (3/96) av pasientene testet positivt i den cellulære immunogenisitetsavlesningen (IFN- γ) etter infusjon. Det er ingen bevis på at den cellulære immunogenisiteten påvirker kinetikken til innledende ekspansjon og vedvarenhet av Aucatzyl, eller sikkerheten eller effekten til Aucatzyl.

Sekundære maligniteter

Det har vært tilfeller med følgende bivirkning(er) rapportert etter behandling med andre CAR T-celleprodukter, som også kan oppstå etter behandling med Aucatzyl: sekundær malignans av T-celleopprinnelse.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Under kliniske studier ble forekomster av overdosering observert ved administreringen av den første dosen hos 3,9 % av pasientene. Alle 5 pasienter hadde høy tumorbyrde og skulle ha fått en 10×10^6 første dose, men fikk en høyere dose mellom 68 og 103×10^6 CAR T-celler. CRS, ICANS og HLH, inkludert alvorlige hendelser, ble observert hos pasienter som opplevde overdosering. Ved mistanke om overdosering skal eventuelle bivirkninger behandles i henhold til gitt veiledning (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, antineoplastisk celle- og genterapi, ATC-kode: L01XL12.

Virkningsmekanisme

Obekabtageneautoleucel er en autolog immunterapi som består av pasientens egne T-celler, konstruert for å uttrykke en CAR som gjenkjenner CD19-målceller via det murine CAT13.1E10-hybridom (CAT)-bindingsdomenet. Engasjement av anti-CD19 (CAT) CAR-positive T-celler med CD19-uttrykte målceller, som kreftceller og normale B-celler, fører til aktivering av anti-CD19 (CAT) CAR-positive T-celler og nedstrøms signalisering gjennom CD3-zeta-domenet. Proliferasjon og vedvarende aktivitet av anti-CD19 (CAT) CAR-positive T-celler etter aktivering forbedres av tilstedeværelsen av det 4-1BB-kostimulatoriske domenet. Denne bindingen til CD19 resulterer i antitumoraktivitet og dreping av CD19-uttrykkende målceller.

Studier viser at obekabtageneautoleucel har en rask off-rate på $3,1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ av sitt CD19-bindingsdomene.

Farmakodynamiske effekter

Serumnivåer av cytokiner som IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ og granulocyttnakrofagkolonistimulerende faktorer ble evaluert før og opptil 3 måneder etter obekabtageneautoleucel-infusjon. Toppforhøyning av plasmacytokiner ble observert på dag 28 av obekabtageneautoleucel-infusjon, og nivåene returnerte til baseline innen måned 3.

På grunn av måleeffekten av obekabtageneautoleucel, forventes en periode med B-celle aplasi.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten av obekabtageneautoleucel er basert på resultatene av FELIX-studien (EU CT-nummer 2024-512903-38-00), en åpen, multisenter, enkeltarm fase Ib/II-studie av obekabtageneautoleucel hos voksne pasienter med r/r B ALL.

Det primære utfallet av kohort IIA var total komplett remisjonsrate definert som andel pasienter som oppnådde fullstendig remisjon (CR) eller fullstendig remisjon med ufullstendig hematologisk restitusjon (CRi) som vurdert av en Independent Response Review Committee (IRRC), og de sekundære utfallene inkluderte varigheten av remisjon (DOR), komplett remisjonsrate (CRR) og andel av pasienter som oppnådde minimal restsykdom (MRD)-negativ respons.

Pasienter i den sentrale studien var voksne (≥ 18 år) med r/r CD19+ B ALL, tilstedeværelse av ≥ 5 % blaster i BM ved screening og bekreftet CD19-uttrykk etter behandling med blinatumomab.

Tilbakefall eller refraktær status ble definert som følgende: primær refraktær sykdom, første tilbakefall etter en remisjon som var ≤ 12 måneder, r/r akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) etter 2 eller flere tidligere linjer med systemisk terapi, eller r/r ALL minst 3 måneder etter allogene HSCT. Pasienter med Philadelphia-kromosompositiv ALL var kvalifiserte hvis de var intolerante til eller har mislyktes med 2 linjer av noen tyrosinkinasehemmer (TKI) eller én linje av andregenerasjons TKI, eller hvis TKI-terapi var kontraindisert. Pasienter med tidligere CD19-måltrettet terapi annen enn blinatumomab ble ekskludert. Behandlingen besto av lymfodepleterende kjemoterapi etterfulgt av obekabtageneautoleucel som en delt dose-infusjon med en total måldose på 410×10^6 CD19 CAR-positive levedyktige T-celler (se pkt. 4.2).

I den sentrale kohorten IIA ble 113 pasienter leukaferert (leukaferert sett), og 94 (83,2 %) pasienter ble behandlet med minst én obekabtageneautoleucel-infusjon (infundert sett): 19 pasienter seponerte uten å motta infusjon av årsaker relatert til død (12 pasienter), bivirkning (nøytropen sepsis relatert til den underliggende sykdommen [1 pasient]) og legeavgjørelse (1 pasient). Fem av 113 leukafererte pasienter (4,4 %) fikk ikke obekabtageneautoleucel-infusjon på grunn av produksjonsrelaterte problemer.

Median alder for de 94 infunderte pasientene var 50 år, ut av disse var 83 pasienter 26 år gamle eller eldre. Kjønnfordelingen av mannlige og kvinnelige pasienter infundert med obekabtageneautoleucel var lik, med 47 menn og 47 kvinner. 70 pasienter var hvite (74,5 %), 29 pasienter (30,9 %) var av hispanisk eller latinamerikansk etnisitet (tabell 5).

88 pasienter (93,6 %) fikk brobehandling (f.eks. kjemoterapi, inotuzumab ozogamicin, TKI-er) mellom leukaferese og lymfodepleterende kjemoterapi for å kontrollere tumorbyrde. Alle pasientene fikk obekabtageneautoleucel-infusjon på dag 1 og ble sykehusinnlagt til dag 10 som et minimum.

Tabell 5: Baseline demografiske og sykdomsrelaterte egenskaper for FELIX-studien(kohort IIA)

	Infundert sett (N = 94)	Leukaferert sett (N = 113)
Median alder, alder (år)	50 (20–81)	49 (20–81)
Alderskategori (år), n (%)		
≥ 18 år og ≤ 25 år	11 (11,7)	13 (11,5)
> 25 år	83 (88,3)	100 (88,5)
Kjønn, n (M/F)	47 M / 47 F	61 M / 52 F
Rase, n (%)		
Kaukasisk	70 (74,5)	87 (77,0)
Philadelphia-kromosom positiv status (BCR-ABL positiv), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Median tidligere behandlingslinjer, n (område)	2 (1–6)	2 (1–6)
≥ 3 tidligere linjer, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Refraktær til siste tidligere behandlingslinje, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
Tidligere HSCT, n (%)	36 (38,3)	43 (38,1)
Tidligere blinatumomab, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)
Tidligere inotuzumab, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
BM-blaster % ved lymfodeplesjon, median (område)	43,5 (0–100)	43,5 (0–100)
BM-blaster % ved lymfodeplesjon, n (%)		
> 75 %	30 (31,9)	30 (26,5)
> 20 % til 75 %	27 (28,7)	27 (23,9)
5 til 20 %	14 (14,9)	14 (12,4)
< 5 %	23 (24,5)	23 (20,4)
Mangler	0	19 (16,8)
Ekstramedullær sykdom ved lymfodeplesjon, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL = Abelson murine leukemi; BCR = brytepunkt klyngeområde; BM = benmarg; F = kvinne HSCT = hematopoietisk stamcelletransplantasjon; M = mann.

Den primære effektanalysen ble evaluert hos pasienter som mottok minst én infusjon av obekabtageneautoleucel (infundert sett) i den pivotale kohort IIA i FELIX-studien (tabell 6). Av de 94 pasientene i det infunderte settet var mediandosen som ble mottatt 410×10^6 CD19 CAR-positive levedyktige T-celler (område: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR-positive levedyktige T-celler). 85 pasienter (90,4 %) fikk den totale måldosen på 410×10^6 CD19 CAR-positive levedyktige T-celler. 6 pasienter (6,4 %) fikk kun den første dosen, primært på grunn av bivirkninger (3,2 %), progressiv sykdom (1,1 %), produksjonsrelaterte problemer (1,1 %) og død (1,1 %). Median produksjonstid fra leukaferese til produktsertifisering var 20 dager (område: 17–43 dager), og median tid fra leukaferese til obekabtageneautoleucel-infusjon var 35,5 dager (område: 25–92 dager). Median oppfølging (varighet fra første infusjon til data cut-off-dato 07-feb-2024) var 20,25 måneder (område: 13–30 måneder).

Det sekundære utfallet av MRD-negativ rate blant samlet remisjonsrate (ORR = CR eller CRi) pasienter ble vurdert ved neste generasjons sekvensering, polymerasekjedereaksjon og flowcytometri.

Tabell 6: Effektanalyse (kohort IIA)

	Infundert sett (N = 94)	Leukaferert sett (N = 113)
Generell remisjonsrate (ORR: CR + CRi)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)
95 % KI (%)	(66,7, 84,7)	(54,1, 72,6)
Fullstendig remisjon (CR) når som helst		
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
95 % KI (%)	(44,7, 65,6)	(39,2, 58,3)
MRD-negativ rate blant CR eller CRi (NGS/PCR/flowcytometri)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
95 % KI (%)	(79,3, 95,1)	(79,3, 95,1)
Varighet av remisjon (DOR)		
N ^b	72	72
Median i måneder ^c	14,06	14,06
95 % KI (område i måneder)	(8,18, NE)	(8,18, NE)

BM = benmarg; BOR = beste helhetlige respons post-Aucatzyl-infusjon; KI = konfidensintervall; CR = fullstendig remisjon; CRi = fullstendig remisjon med ufullstendig gjenoppretting av tellinger; DOR = remisjonsvarighet; FACS = fluorescensaktivert celledatering; MRD = minimal restsykdom; IRRC = uavhengig responsgjennomgangskomite; NE = ikke estimerbar; NGS = neste generasjons sekvensering; ORR = generell remisjonsrate; PCR = polymerasekjedereaksjon; STC = stamcelletransplantasjon.

^a Pasienter i remisjon av IRRC med MRD-negativ BM av sentral ClonoSEQ NGS/PCR/FACS.

^b Pasienter som oppnådde BOR av CR eller CRi.

^c Med sensurering for SCT og annen ny kreftbehandling.

Blant pasientene i alderen 26 år og over i det infunderte settet (N=83), var ORR 78,3 % (95 % KI [konfidensintervall]: 67,9, 86,6) med en CR-rate på 57,8 % (95 % KI: 46,5, 68,6). Median DOR var 14,1 måneder (95 % KI: 8,1, NE [ikke estimerbar]) hos responderende pasienter.

Blant pasientene som fikk den totale anbefalte dosen på 410×10^6 CAR-positive levedyktige T-celler, var ORR-raten 81,2 % med en CR-rate på 61,2 %. Median DOR var 14,1 måneder (95 % KI: 8,2, NE) hos responderende pasienter. For 9 pasienter (9,6 %) som ikke fikk måldosen, inkludert 6 pasienter som kun fikk den første dosen, var ORR-raten 33,3 % med en CR-rate på 0 %. Median DOR var 5,2 måneder (95 % KI: NE, NE) hos responderende pasienter (CRi).

For pasienter som fikk begge dosene (N=88; 93,6 %), hadde pasienter som fikk en lavere første dose på 10×10^6 celler (> 20 % blaster i BM, høy sykdomsbyrde, N=56) en numerisk lavere ORR (75,0 %; 95 % KI: 61,6, 85,6) enn pasienter som fikk en høyere første dose på 100×10^6 celler (≤ 20 % blaster i

BM, lav sykdomsbyrde, N=32) (87,5 %, 95 % KI: 71,0, 96,5). Median DOR var 12,5 måneder (95 % KI: 7,1, NE) hos responderende pasienter som fikk en lavere første dose på 10×10^6 celler og 14,2 måneder (95 % KI: 10,7, NE) hos responderende pasienter som fikk en høyere første dose på 100×10^6 celler.

Blant pasienter som opplevde tilbakefall før oppstart av nye kreftbehandlinger, hadde 46,4 % CD19-negative tilbakefall, 10,7 % hadde CD19-mixed tilbakefall, 42,9 % hadde CD19-positive tilbakefall.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Aucatzyl i en eller flere undergrupper av den pediatriske B ALL-populasjonen (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

Betinget godkjenning

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Cellulær kinetikk

Farmakokinetikken (PK) til obekabtageneautoleucel ble vurdert hos 94 pasienter med r/r CD19+ B ALL som fikk en mediandose på 410×10^6 CD19 CAR-positive levedyktige T-celler (område: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR-positive levedyktige T-celler).

En rask ekspansjon forekom etter infusjon av den første dosen hos de fleste pasientene, og fortsatte etter den andre dosen opp til median tid for maksimal ekspansjon til topp ($T_{\max}$) på dag 14 (område: 2–55 dager).

Avvisning av CAR T-konsentrasjoner startet kort tid etter dag 28 og nådde en stabilisert konsentrasjon fra måned 6; med maksimal persistens observert ved 27,7 måneder.

Et høyt nivå av ekspansjon ble generelt observert uavhengig av responsstatus (CR/CRi kontra ikke-CR/ikke-CRi). Totalt 84,6 % (22/26) av pasientene som hadde pågående remisjon hadde pågående CAR T-vedvarenehet ved siste laboratorieevaluering.

Tabell 7: Sammenndrag av PK-parametre i perifert blod ved BOR (kohort IIA, infundert sett)

Parameter metrikk	Beste generelle respons		Generelt (N = 94)
	CR/CRi (N = 72)	Ikke CR/CRi (N = 22)	
$C_{\max}$ (kopier/ μ g DNA)			
N	72	22	94
Geometrisk gjennomsnitt (Geo-CV %)	117 381 (206,0)	107 465 (832,7)	114 982 (287,6)
Område (min – maks)	2120–478 000	129–600 000	129–600 000
$T_{\max}$ (dager)			
N	72	22	94
Median	14	17	14
Område (min – maks)	2–55	6–28	2–55
AUC _(0–28d) (kopier/ μ g DNA*dager)			
N	68	14	82
Geometrisk gjennomsnitt (Geo-CV %)	1 089 908 (236,0)	1 404 899 (186,4)	1 138 188 (225,6)
Område (min – maks)	17 900–6 730 000	176 000–7 230 000	17 900–7 230 000

$AUC_{(0-28d)}$ = areal under konsentrasjonstidskurven fra dag 0 til dag 28; BOR = beste generelle respons; C_{max} = maksimal konsentrasjon; CR = fullstendig remisjon; CRi = fullstendig remisjon med ufullstendig gjenoppretting av tellinger; DNA = deoksyribonukleinsyre; Geo-CV % = geometrisk variasjonskoeffisient; PK = farmakokinetikk; T_{max} = tid til maksimal konsentrasjon.

Pasienter som fikk en første delt dose på 10×10^6 celler (> 20 % blaster) viste en høyere utvidelse av CAR T-celler (C_{maks} og AUC_{0-28d}) sammenlignet med pasienter som fikk en første delt dose på 100×10^6 celler (≤ 20 % blaster). I sin tur hadde pasienter med høy ekspansjon en tendens til å ha høyere rater av CRS og ICANS. Derfor er høy tumorbyrde den viktigste risikofaktoren for utbrudd av CRS og ICANS.

I FELIX-studien var median kroppsvekt 75,75 kg (område: 42,6–230,6 kg). PK-profilen var sammenlignbar mellom pasienter med lavere ($< 75,75$ kg) og høyere ($\geq 75,75$ kg) kroppsvekt.

Spesielle populasjoner

Kjønn eller alder (under 65 år, mellom 65 og 74 år, og mellom 75 og 84 år) hadde ikke noen betydelig påvirkning på PK for Aucatzyl (C_{maks} , AUC_{0-28d} eller vedvarenhet).

Dataene i den ikke-hvite populasjonen (tabell 5) er for begrenset til å trekke noen konklusjoner om virkningen av rase på PK-parametere.

Studier av lever- og nyrefunksjon av Aucatzyl ble ikke utført.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Aucatzyl omfatter konstruerte humane T-celler; derfor er det ingen representative *in vitro*-analyser, *ex vivo*-modeller eller *in vivo*-modeller som nøyaktig kan håndtere de toksikologiske egenskapene til det humane legemidlet. Derfor ble det ikke utført tradisjonelle toksikologiske studier som ble brukt til legemiddelutvikling.

Ingen karsinogenisitet- eller genotoksisitetstudier har blitt utført med Aucatzyl. Ingen studier har blitt utført for å evaluere effektene av Aucatzyl på fertilitet, reproduksjon og utvikling.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Dinatriumedetat

Fosfatbufret saltvann (PBS): kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, dinatriumfosfat, kaliumklorid, vann til injeksjoner

Human albuminløsning

Dimetylsulfoksid (DMSO)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

6 måneder ved ≤ -150 °C.

Etter tining: 1 time ved romtemperatur.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Aucatzyl må lagres i dampfasen av flytende nitrogen (≤ -150 °C) og skal holdes fryst til pasienten er

klar til å behandles, slik at levedyktige celler er tilgjengelige og kan administreres til pasienten. Tint legemiddel må ikke fryses på nytt. Legemidlet må ikke bestråles før eller under bruk, da dette kan føre til inaktivering av legemidlet.

For oppbevaringsbetingelser og -varighet etter tining av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold) og spesielt utstyr for bruk, administrasjon eller implantasjon

Etylenvinylacetatinfusjonspose(r) med et forseglet påfyllingsrør og 2 tilgjengelige spikeporter, som inneholder enten 10–20 ml (50 ml poser) eller 30–70 ml (250 ml poser) celledispersjon. Ett individuelt behandlingsregime inkluderer 3 eller flere infusjonsposer for den totale dosen på 410×10^6 CD19 CAR-positive levedyktige T-celler. Hver infusjonspose er pakket individuelt i et omslag i en metallkassett. Metallkassetter pakkes inn i et ModPak modulært kryogenisk pakkesett. Opptil 4 kassetter får plass i én enkelt ModPak. 2 ModPak-kassetter kan være nødvendig for å transportere maksimalt 7 kassetter.

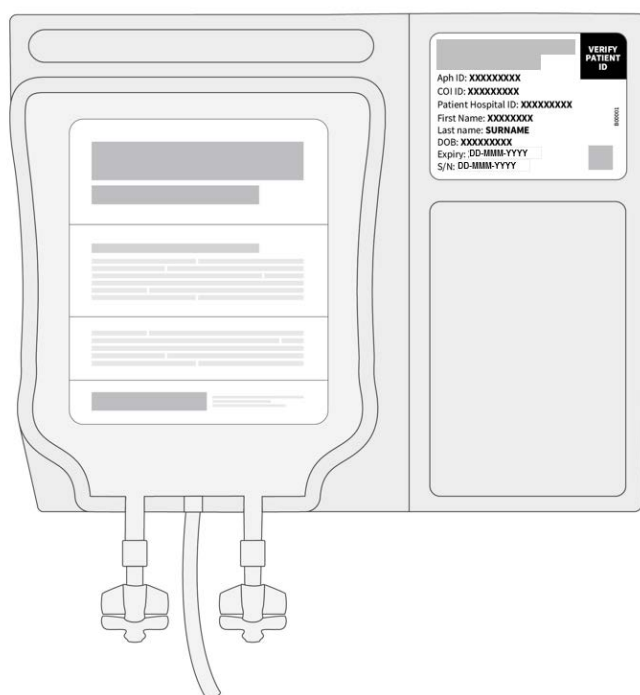
6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Legemidlet må ikke bestråles før eller under bruk, da dette kan føre til inaktivering av legemidlet.

Mottak og oppbevaring av Aucatzyl

- Aucatzyl leveres i dampfasen av flytende nitrogen i en frysebeholder (≤ -150 °C).
- Bekreft pasientens identitet. Åpne frysebeholderen, ta ut RfIC og metallkassetten(e). Åpne metallkassetten(e) for å hente infusjonsposene i den gjennomsiktige emballasjen. Pasientens identitet må samsvare med pasientidentifikatorene på Aucatzyl RfIC som befinner seg inne i frysebeholderen og på etikettene på infusjonsposene (se figur 2).
- Tiden utenfor det flytende nitrogenmiljøet i dampfasen bør holdes på et absolutt minimum for å unngå tidlig tining av legemidlet (det anbefales å ikke overskride 90 sekunder).
- Når pasientens identitet ikke samsvarer med RfIC eller etiketten: Ikke infunder legemidlet. Kontakt Autolus på 00800 0825 0829 hvis det er uoverensstemmelser mellom etikettene og pasientidentifikatorene.
- Oppbevar infusjonsposen(e) i metallkassetten(e), overfør Aucatzyl til den på stedet kontrollerte dampfasen av flytende nitrogen for oppbevaring ≤ -150 °C (til klar for overføring, tining og infusjon).

Figur 2: Pasientspesifikke identifikatorer



Pasientspesifikke identifikatorer:

Aferese-ID
ID for identitetskjede
Sykehus-ID
Pasientens navn
Pasientens fødselsdato

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

På institusjonen skal Aucatzyl transporteres i lukkede, knusesikre, lekkasjesikre beholdere.

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Aucatzyl, skal ta egnede forholdsregler (bruke vernehansker, verneklær og øyevern) for å unngå at infeksjonssykdommer potensielt blir overført.

Planlegging før Aucatzyl-klargjøring

Den batchspesifikke pasient-RfIC-en og doseplanleggeren kan finnes i frysebeholderen.

Bekreft at pasientidentifikatorene på RfIC og infusjonsposene stemmer overens (se figur 2).

1. Sikre at pasientens BM-vurderingsresultater er tilgjengelige (se pkt. 4.2, Benmargsvurdering).
2. Aucatzyl-doseplanleggeren, som følger med RfIC, hjelper til med å bestemme riktig doseregime som skal administreres på dag 1 (3 dager ± 1 dag) etter fullføring av lymfodepleterende kjemoterapi) og dag 10 (± 2 dager). Registrer følgende informasjon på doseplanleggeren:
 - a. Blasterprosenten fra pasientens BM-vurdering.
 - b. Aucatzyl-posens serienummer(e), nummer på posetype som kreves for hver dose og det angitte volumet som skal administreres via sprøyte (for 10×10^6 dose) transkribert fra RfIC.
3. Utfylling av Aucatzyl-doseplanlegger vil veilede behandlende lege i antall poser og den respektive dosen som kreves, samt klargjøringen av Aucatzyl-dose for dag 1 og dag 10 (± 2 dager), se figur 1.

Overføring og tining før infusjon

- Bruk den utfylte doseplanleggeren som veiledning, overfør KUN kassetten(e)/infusjonsposen(e) som kreves for den gitte doseringsdagen fra dampfasen av flytende nitrogen på stedet til en egnet overføringsbeholder (dvs. en frysebeholder med dampfase av flytende nitrogen, og oppretthold temperaturen ≤ -150 °C) for transport til posens tingssted.

- Overfør de nødvendige kassetten(e) én etter én, og bekreft Aucatzyl-posens serienummer og pasientidentifikatorer på etiketten til hver infusjonspose. (se figur 2).
- Tiden utenfor det flytende nitrogenmiljøet i dampfasen bør holdes på et absolutt minimum for å unngå tidlig tining av legemidlet (det anbefales å ikke overskride 90 sekunder).
- Hvis mer enn én infusjonspose har vært nødvendig på en gitt doseringsdag, skal hver infusjonspose tines én om gangen. Ikke fjern påfølgende poser fra dampfasen av flytende nitrogen ($\leq -150\text{ °C}$) til infusjonen av den forrige posen er fullført.
- La Aucatzyl-infusjonsposen ligge i omslaget, tin ved 37 °C med et vannbad eller en tineenhet til det ikke er noen synlige frosne klumper igjen i infusjonsposen. Hver pose skal masseres forsiktig til cellene akkurat har tint. Tining av hver infusjonspose tar mellom 2 og 8 minutter. Ta ut av vannbadet eller tineenheten umiddelbart etter at tiningen er ferdig. Fjern infusjonsposen forsiktig fra omslaget. Pass på å unngå skade på posen og portene.
- Bland forsiktig innholdet i posen for å løse opp klumper i cellematerialet, og administrer umiddelbart til pasienten.
- Opptint legemiddel skal ikke fryses eller kjøles ned på nytt.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Aucatzyl, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

Forholdsregler som må tas for destruksjon av dette legemidlet

Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med Aucatzyl (fast og flytende avfall), skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1951/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

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

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Marken Tyskland GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i Artikkel 9 av forordning (EF) 507/2006 derav følger at innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn PSUR hver 6 måned.

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte-/risikoprofilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Nøkkelelementer:

Tilgjengelighet av tocilizumab og senterkvalifisering

Innehaveren av markedsføringstillatelsen vil sørge for at sykehus og tilknyttede sentre som utleverer Aucatzyl er kvalifisert i samsvar med avtalt kontrollert distribusjonsprogram ved å:

- Sørge for umiddelbar tilgang til tocilizumab på senteret per pasient før Aucatzyl-infusjon. Hvis tocilizumab i et unntakstilfelle ikke er tilgjengelig, må behandlingssenteret ha tilgang til egnede alternative midler i stedet for tocilizumab for å behandle CRS.
- Sørge for at helsepersonell (HCP) som er involvert i behandlingen av en pasient har fullført opplæringsprogrammet.

Opplærings-/sikkerhetsrådverktøy

Før lansering av Aucatzyl i hvert medlemsland må MAH samtykke i innholdet og formatet på opplæringsmaterialet med den nasjonale kompetente myndigheten.

Veiledning for helsepersonell

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at i hver medlemsstat der Aucatzyl markedsføres, skal alt helsepersonell som forventes å foreskrive, utlevere og administrere Aucatzyl gis et veiledningsdokument for å:

- overvåke og håndtere CRS og nevrologiske tegn og symptomer
- overvåke og administrere ICANS
- sørge for at alvorlige bivirkninger som tyder på CRS eller ICANS blir tilstrekkelig og riktig rapportert
- sørge for at det er tjuefire timers umiddelbar tilgang til tocilizumab, en IL-6-reseptorhemmer, før Aucatzyl-infusjon. Hvis tocilizumab i et unntakstilfelle ikke er tilgjengelig, må behandlingssenteret ha tilgang til egnede alternative midler i stedet for tocilizumab for å behandle CRS
- gi informasjon om risikoen for overdosering og legemiddelfeil
- gi informasjon om risikoen for sekundær malignitet av T-celleopprinnelse
- gi informasjon om sikkerhet og effekt i langsiktige oppfølgingsstudier og viktigheten av å bidra til slike studier

Pasientkort

For å informere og forklare for pasientene:

- risikoene ved CRS og ICANS, forbundet med Aucatzyl
- behovet for å rapportere symptomene til behandlende lege umiddelbart
- behovet for å forbli i nærheten av stedet (innen 2 timers reiseavstand) der Aucatzyl ble mottatt i minst 4 uker etter Aucatzyl-infusjon
- at pasienten ikke kan donere organer eller blod
- behovet for å ha på pasientkortet med seg til enhver tid

- **Forpliktelse til å utføre tiltak etter autorisasjon**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For ytterligere å karakterisere den langsiktige sikkerheten og effekten av Aucatzyl hos voksne pasienter med residiverende eller refraktær B-celleforeløpende akutt lymfoblastisk leukemi skal MAH gjennomføre og fremlegge resultatene av langsiktig oppfølgingsstudie av pasienter tidligere behandlet med obekabtageneautoleucel, basert på en avtalt protokoll.	30. juni 2039
Ikke-intervensjonell etter-autoriserings-sikkerhetsstudie: For å ytterligere beskrive langsiktig sikkerhet og effekt av Aucatzyl hos voksne pasienter med residiverende eller refraktær B-celleforeløpende akutt lymfoblastisk leukemi, skal MAH gjennomføre og sende inn resultatene av en prospektiv studie, basert på informasjon fra et register.	30. juni 2045

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14-a av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte langsiktig effekt og sikkerhet av Aucatzyl hos voksne pasienter med residiverende eller refraktær B-celleforeløpende akutt lymfoblastisk leukemi, skal MAH sende endelige resultater av den kliniske studien FELIX, en åpen, enkeltarm fase Ib/II-studie av obekabtageneautoleucel hos voksne pasienter med residiverende eller refraktær B-celleforeløpende akutt lymfoblastisk leukemi.	30. juni 2029
For å bekrefte kort- og langsiktig effekt og sikkerhet av Aucatzyl hos voksne pasienter med residiverende eller refraktær B-celleforeløpende akutt lymfoblastisk leukemi, skal MAH sende inn resultatene av en prospektiv, ikke-intervensjonell studie for å undersøke langsiktig effekt og sikkerhet basert på informasjon fra samme register brukt til å beskrive langsiktig sikkerhet og effekt av Aucatzyl, basert på en avtalt protokoll.	31. juli 2030

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

MODPAK-ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aucatzyl 410 × 10⁶-celler infusjonsvæske, dispersjon
Obekabtageneautoleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Autologe, berikede humane T-celler transdusert *ex vivo* med en lentiviral vektor for å uttrykke en anti-CD19 kimer antigenreseptor (CAR).

Dette legemidlet inneholder celler som stammer fra mennesker.

Inneholder: 410 × 10⁶ CAR+ levedyktige T-celler i en batchavhengig konsentrasjon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: dinatriumedetat, kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, dinatriumfosfat, kaliumklorid, vann til injeksjoner, dimetylsulfoksid, human albuminløsning.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon.

Måldosen kan leveres i én eller to ModPak-enheter. Hver ModPak kan inneholde opptil 4 kassetter med ulike posekonfigurasjoner.

1/1 pakke.

1/2 pakke.

2/2 pakke.

Les Release for Infusion Certificate før bruk.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Les Release for Infusion Certificate før bruk.

Se doseplanleggeren for veiledning om riktig pasientspesifikt doseregime.

Intravenøs bruk.

STOPP Verifiser pasient-ID.

IKKE bruk et leukodepleterende filter.

IKKE bestrål.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Send og oppbevar i dampfase av flytende nitrogen $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Brukes innen 1 time etter tining. Ikke frys på nytt.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder humane celler. Ikke anvendt legemiddel eller avfallsmateriale skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Autolus Gmbh
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1951/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Aph-ID:
COI-ID:

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

19. INFORMASJON OM UTOVERINGSKJEDE

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE BEHOLDER (KASSETT)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aucatzyl 410×10^6 -celler infusjonsvæske, dispersjon
Obekabtageneautoleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Autologe, berikede humane T-celler transdusert *ex vivo* med en lentiviral vektor for å uttrykke en anti-CD19 kimer antigenreseptor (CAR).

Dette legemidlet inneholder celler som stammer fra mennesker.

Inneholder:

$\leq 100 \times 10^6$ CAR+ levedyktige T-celler i en batchavhengig konsentrasjon.

100×10^6 CAR+ levedyktige T-celler i en batchavhengig konsentrasjon.

$\leq 300 \times 10^6$ CAR+ levedyktige T-celler i en batchavhengig konsentrasjon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: dinatriumedetat, kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, dinatriumfosfat, kaliumklorid, vann til injeksjoner, dimetylsulfoksid, human albuminløsning.

Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, dispersjon.

10×10^6 posekonfigurasjon.

10 ml per pose.

100×10^6 posekonfigurasjon.

10–20 ml per pose.

Dosen kan suspenderes i én eller flere infusjonsvæskposer.

100×10^6 posekonfigurasjon.

30–70 ml per pose.

300×10^6 posekonfigurasjon.

30–70 ml per pose.

Dosen kan suspenderes i én eller flere infusjonsvæskposer.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Trekk ut spesifisert volum via sprøyte (10×10^6 posekonfigurasjon)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Les Release for Infusion Certificate før bruk.

Se doseplanleggeren for veiledning om riktig pasientspesifikt doseregime.

Intravenøs bruk.
STOPP Verifiser pasient-ID.
IKKE bruk et leukodepleterende filter.
IKKE bestrål.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Kun til autolog bruk.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Send og oppbevar i dampfase av flytende nitrogen $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Brukes innen 1 time etter tining. Ikke frys på nytt.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder humane celler. Ikke anvendt legemiddel eller avfallsmateriale skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Autolus Gmbh
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1951/001

13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Aph-ID:
COI-ID:
Sykehus-ID:
Fornavn:
Etternavn:
Fødselsdato:
Serienummer:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE
--

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER
--

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

INFUSJONSPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Aucatzyl 410×10^6 -celler infusjonsvæske, dispersjon
Obekabtageneautoleucel (CAR+ levedyktige T-celler)
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Trekk ut spesifisert volum via sprøyte (10×10^6 posekonfigurasjon)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Les Release for Infusion Certificate før bruk.
IKKE bruk et leukodepleterende filter.
IKKE bestrål.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

Aph-ID:
COI-ID:
Sykehus-ID:
Fornavn:
Etternavn:
Fødselsdato:
Serienummer:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

10×10^6 posekonfigurasjon.
10 ml per pose.
Inneholder: $\leq 100 \times 10^6$ CAR+ levedyktige T-celler.

100×10^6 posekonfigurasjon.
10–20 ml per pose.
Inneholder: $\leq 100 \times 10^6$ CAR+ levedyktige T-celler.
Dosen kan suspenderes i én eller flere infusjonsvæskposer.

100×10^6 posekonfigurasjon.
30–70 ml per pose.
Inneholder: 100×10^6 CAR+ levedyktige T-celler.

300×10^6 posekonfigurasjon.
30–70 ml per pose.

Inneholder: $\leq 300 \times 10^6$ CAR+ levedyktige T-celler.
Dosen kan suspenderes i én eller flere infusjonsvæskposer.

6. ANNET

STOPP Verifiser pasient-ID.

Kun til autolog bruk.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SERTIFIKATET FOR FRIGIVELSE TIL INFUSJON (RFIC) SOM ER MED HVER FORSENDELSE FOR ÉN PASIENT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aucatzyl 410×10^6 -celler infusjonsvæske, dispersjon
Obekabtageneautoleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Autologe, berikede humane T-celler transduisert *ex vivo* med en lentiviral vektor for å uttrykke en anti-CD19 kimær antigenreseptor (CAR).

3. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER, OG LEGEMIDDELDOSE

Måldose	410×10^6 CD19 CAR-positive levedyktige T-celler
----------------	--

Posekonfigurasjon: 10×10^6 CD19 CAR-positive levedyktige T-celler (blå pose)		
DP-posens serienummer		
Antall poser for 10×10^6 -dose	1	Pose
Volum per pose	10	ml
Antall CD19 CAR-positive levedyktige T-celler i posen		$\times 10^6$
Volum som skal administreres via sprøyte for å levere 10×10^6 CD19 CAR-positive levedyktige T-celler		ml

Posekonfigurasjon: 100×10^6 CD19 CAR-positive levedyktige T-celler (oransje pose)		
DP-posens serienummer(-numre)		
Antall poser som kreves for 100×10^6 dose		Pose(r)
Volum per pose		ml
Antall CD19 CAR-positive levedyktige T-celler i hver pose		$\times 10^6$
Volum som skal administreres via infusjon	Hel(e) pose(r)	

Posekonfigurasjon: 300×10^6 CD19 CAR-positive levedyktige T-celler (rød pose)		
DP-posens serienummer(-numre)		
Antall poser som kreves for 300×10^6 dose		Pose(r)
Volum per pose		ml
Antall CD19 CAR-positive levedyktige T-celler i hver pose		$\times 10^6$
Volum som skal administreres via infusjon	Hel(e) pose(r)	

4. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Intravenøs bruk.
STOPP Verifiser pasient-ID.
IKKE bruk et leukodepleterende filter.
IKKE bestrål.
Se doseplanleggeren for veiledning om riktig pasientspesifikt doseregime.

5. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ta vare på dette dokumentet, og ha det tilgjengelig når administrasjon av Aucatzyl forberedes.
Kun til autolog bruk.
For spørsmål som haster, ta kontakt med Autolus Patient Scheduling på 00800 0825 0829.

6. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Sendes og oppbevares i dampfasen av flytende nitrogen ($\leq -150\text{ °C}$).
Brukes innen 1 time etter tining.
Opptinte legemidler skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses på nytt.

7. UTLØPSDATO

Utløpsdato for legemiddel:

8. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Ikke anvendte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

9. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER

ID for identitetskjede (CoI): CHG2344
Enkel europeisk kode:
Afereseidentifikator:
Pasientens sykehus-ID:
Pasientens fornavn:
Pasientens mellomnavnsinitial:
Pasientens etternavn:
Fødselsdato:

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Tyskland

11. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1951/001

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Aucatzyl 410×10^6 -celler infusjonsvæske, dispersjon obekabtageneautoleucel (CAR+ levedyktige T-celler)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Legen din vil gi deg et pasientkort. Les det nøye og følg instruksjonene på det.
- Pasientkortet skal alltid vises fram for legen eller sykepleieren når du oppsøker dem eller dersom du drar til sykehuset.
- Kontakt lege eller sykepleier umiddelbart dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Aucatzyl er og hva det brukes mot.
2. Hva du må vite før du blir gitt Aucatzyl.
3. Hvordan Aucatzyl blir gitt.
4. Mulige bivirkninger.
5. Hvordan du oppbevarer Aucatzyl.
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon.

1. Hva Aucatzyl er og hva det brukes mot

Aucatzyl er et legemiddel til genterapi som inneholder virkestoffet obekabtageneautoleucel. Legemidlet er laget spesielt for deg fra dine egne T-celler. T-celler er en type hvite blodceller som er viktige for immunsystemet (kroppens forsvar) for å fungere riktig.

Aucatzyl er et kreftlegemiddel som brukes hos voksne i alderen 26 år og oppover for å behandle akutt lymfoblastleukemi i B-celler (BALL), en type blodkreft som påvirker hvite blodceller i benmargen din som kalles B-lymfoblaster. Den brukes når kreften har kommet tilbake (tilbakefall) eller ikke har forbedret seg med tidligere behandling (refraktær).

Virkestoffet i Aucatzyl, obekabtageneautoleucel, inneholder pasientens egne T-celler, som har blitt genetisk modifisert i et laboratorium slik at de lager et protein kalt kimær antigenreseptor (CAR). CAR kan feste seg til et annet protein på overflaten av kreftceller kalt CD19. Når en pasient blir gitt en infusjon (drypp) med Aucatzyl, binder de modifiserte T-cellene seg til og dreper kreftcellene, og hjelper dermed til å fjerne kreften fra kroppen.

Hvis du har spørsmål om hvordan Aucatzyl virker eller hvorfor dette legemidlet er foreskrevet for deg, snakk med legen din.

2. Hva du må vite før du gis Aucatzyl

Du må ikke gis Aucatzyl

- dersom du er allergisk overfor noen av innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Hvis du tror du kan være allergisk, spør legen om råd.
- hvis du ikke kan få behandling, kalt lymfodepleterende kjemoterapi, som brukes til å redusere

antall hvite blodceller i blodet (se også avsnitt 3, Hvordan du bruker Aicatzyl).

Advarsler og forsiktighetsregler

Aucatzyl er laget av dine egne hvite blodceller og må kun gis til deg (autolog bruk).

Pasienter behandlet med Aucatzyl kan utvikle nye kreftformer. Det har vært rapporter om at pasienter har utviklet T-cellekreft etter behandling med lignende legemidler. Snakk med legen din hvis du opplever en ny hevelse i kjertlene (lymfeknuter) eller endringer i huden, som nytt utslett eller klumper.

Tester og kontroller

Før du får Aucatzyl

Legen din vil utføre kontroller for å bestemme hvordan Aucatzyl skal gis til deg, eller om du trenger flere legemidler (se også avsnitt 3, Hvordan du bruker Aucatzyl). Basert på resultatene av testene, kan legen forsinke eller endre dine planlagte behandlinger med Aucatzyl.

Legen din vil utføre følgende tester og kontroller:

- Sjekke om du har lunge-, hjerte-, lever- eller nyreproblemer.
- Se etter tegn på infeksjon. Enhver infeksjon vil bli behandlet før du får Aucatzyl.
- Se etter tegn og symptomer på transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) hvis du har hatt en stamcelletransplantasjon (en prosedyre der en pasients benmarg erstattes for å danne ny benmarg) i løpet av de siste 3 månedene. GvHD skjer når transplanterte celler angriper kroppen din, og forårsaker symptomer som utslett, kvalme, oppkast, diaré og blodig avføring.
- Sjekke om du har eller har hatt sykdommer som påvirker sentralnervesystemet. Dette inkluderer tilstander som epilepsi, slag, alvorlige hjerneskader eller mentale sykdommer i de siste 3 månedene.
- Sjekke om kreften blir verre. Symptomer på at kreften blir verre kan inkludere feber, svakhetsfølelse, blødning i tannkjøttet og blåmerker.
- Sjekke om kreften har spredd seg til hjernen.
- Sjekke blodet ditt for urinsyre og hvor mange kreftceller det er i blodet. Dette vil vise om du sannsynligvis utvikler en tilstand som kalles tumorlysesyndrom. Du kan bli gitt legemidler for å bidra til å forhindre tilstanden.
- Sjekke for hepatitt B, hepatitt C eller hiv-infeksjon. Du må kanskje få behandling for noen av disse infeksjonene før du kan få Aucatzyl.
- Sjekke om du har hatt en vaksinasjon i løpet av de siste 6 ukene eller planlegger å få en i løpet av de neste månedene.

Fortell lege eller sykepleier før du får Aucatzyl hvis noe av det som er nevnt ovenfor gjelder for deg, eller hvis du er usikker.

Etter at du har fått Aucatzyl

Fortell legen eller sykepleieren umiddelbart, eller få øyeblikkelig nødhjelp hvis du har noe av følgende:

- Feber og frysninger, lavt blodtrykk og lavt oksygeninnivå i blodet som kan forårsake symptomer som rask eller ujevn hjerterytme og kortpustethet. Dette kan være tegn på et alvorlig problem som kalles cytokinfrigjøringsyndrom (CRS). Se avsnitt 4 for andre symptomer på CRS.
- Tap av bevissthet eller redusert bevissthet, ufrivillig risting (skjelving), kramper, vanskeligheter med å snakke, utydelig tale og forståelse av tale. Dette kan være tegn på alvorlige problemer med nervesystemet som kalles immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS).
- Føler deg varm, feber, frysninger eller skjelving, sår hals eller munnsår. Dette kan være tegn på en infeksjon som kan forårsakes av lave nivåer av hvite blodceller som kalles nøytrofiler.
- Føler deg veldig sliten, svak og kortpustet. Dette kan være tegn på lave røde blodcellenivåer (anemi).
- Blør eller lettere får blåmerker. Dette kan være tegn på lave nivåer av blodplater, komponenter som hjelper blodet å levere seg (trombocytopeni).

Hvis noe av det ovennevnte gjelder for deg (eller du er usikker), snakk med legen eller sykepleieren.

For å minimere risikoene ovenfor, vil du bli overvåket for bivirkninger daglig i 14 dager etter den første infusjonen. Legen din vil bestemme hvor ofte du vil bli overvåket etter de første 14 dagene og vil fortsette overvåkingen i minst 4 uker etterpå. Legen din kan ha behov for å gi deg flere legemidler for å kontrollere bivirkningene, for eksempel glukokortikosteroider, tocilizumab og/eller antibiotika.

Legen din vil regelmessig sjekke blodtallene dine, da antall blodceller kan reduseres, eller hvis antallet blodceller allerede er lavt, kan forbli lavt.

Hold deg nær (innen 2 timers reiseavstand) behandlingssenteret der Aucatzyl ble administrert i minst 4 uker. Se avsnitt 3.

Du vil bli bedt om å delta i en langsiktig oppfølgingsstudie eller et register for å forstå de langsiktige effektene av Aucatzyl bedre.

Ikke doner blod, organer, vev eller celler for transplantasjon.

Barn og ungdom

Aucatzyl skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Aucatzyl

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Fortell spesielt legen eller sykepleieren før du får Aucatzyl hvis:

- Du tar legemidler som svekker immunsystemet ditt, slik som kortikosteroider, siden disse legemidlene kan forstyrre effekten av Aucatzyl.
- Du tidligere har mottatt en behandling som er rettet mot CD19-proteinet.

Vaksinasjoner

Du må ikke få visse vaksiner som kalles levende vaksiner:

- I de 6 ukene før du får den korte forløpet av kjemoterapi (kalt lymfodepleterende kjemoterapi) for å forberede kroppen din for Aucatzyl.
- Under behandling med Aucatzyl.
- Etter behandlingen, mens immunsystemet gjenopprettes.

Snakk med legen din hvis du trenger vaksinasjoner.

Graviditet og amming

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dette er fordi virkningene av Aucatzyl hos gravide eller ammende kvinner ikke er kjent, og det kan skade ditt ufødte barn eller ditt ammende barn.

Du vil få en graviditetstest før behandlingen starter. Aucatzyl skal kun gis hvis resultatet viser at du ikke er gravid. Du skal bruke prevensjon under behandling med Aucatzyl. Dersom du er gravid eller tror du kan være gravid etter behandling med Aucatzyl, snakk umiddelbart med legen din.

Kjøring og bruk av verktøy og maskiner

Ikke kjør, bruk verktøy eller maskiner, eller delta i aktiviteter som krever at du er årvåken, i minst 8 uker etter infusjon. Aucatzyl kan forårsake problemer som endret eller redusert bevissthet, forvirring og anfall (krampe). Se avsnitt 4, Mulige bivirkninger.

Aucatzyl inneholder natrium, kalium og dimetylsulfoksid (DMSO)

Dette legemidlet inneholder 1131 mg natrium (finnes i bordsalt) i den totale dosen. Dette tilsvarer 57 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Dette legemidlet inneholder 39 mg kalium per dose. Dette må tas med i betraktning for pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter som går på en kontrollert kaliumdiett.

Aucatzyl inneholder også DMSO som kan forårsake alvorlige allergiske reaksjoner.

3. Hvordan Aucatzyl gis

Å gi dine egne blodceller for å lage Aucatzyl

Aucatzyl er laget av dine egne hvite blodceller.

- Legen vil tappe noe av blodet ditt ved hjelp av en slange (kateter) som plasseres i blodåren.
- Noen av de hvite blodcellene vil bli separert fra blodet ditt, og resten av blodet vil bli returnert til kroppen din. Dette kalles «leukaferese» og kan ta mellom 3 og 6 timer.
- De hvite blodcellene dine brukes til å lage Aucatzyl spesielt for deg. Dette kan ta omtrent 21 dager.

Andre legemidler du vil bli gitt før Aucatzyl

- Fra dag 6 til dag 3 før du får Aucatzyl, vil du få en type behandling som kalles lymfodepleterende kjemoterapi. Dette vil gjøre det mulig for de modifiserte T-cellene i Aucatzyl å formere seg i kroppen etter at du har fått Aucatzyl. En forsinkelse i Aucatzyl-behandlingen er mulig, avhengig av hvordan du reagerer på kjemoterapien.
- En benmargsvurdering er nødvendig før start av lymfodepleterende kjemoterapi for å bestemme mengden av Aucatzyl som skal gis i den første og andre infusjonen.
- Omtrent 30 minutter før du får Aucatzyl vil du bli gitt paracetamol og difenhydramin (legemiddel mot allergi). Dette er for å hjelpe med å forhindre infusjonsreaksjoner og feber.

Hvordan Aucatzyl blir gitt

Du vil bli gitt Aucatzyl av en lege på et kvalifisert behandlingssenter som har erfaring med dette legemidlet.

- Legen din vil sjekke at Aucatzyl ble laget fra ditt eget blod ved å sjekke at pasientidentifikasjonen på Aucatzyl-infusjonsposen stemmer overens med dine opplysninger.
- Aucatzyl gis som infusjon (drypp) i en blodåre.
- Aucatzyl vil bli gitt til deg som 2 infusjoner med omtrent 9 dager i mellom, for å oppnå den totale måldosen. Den første infusjonen vil ikke vare mer enn 10 minutter. Dersom du merker bivirkninger, må du informere legen din umiddelbart. Den andre infusjonen vil vanligvis vare mindre enn én time.
- Mengden Aucatzyl som gis i den første og andre infusjonen, vil avhenge av omfanget av leukemien din. Dosen av obekabtageneautoleucel som gis i første og andre infusjonen justeres basert på alvorlighetsgraden av leukemien din. Den totale måldosen forblir imidlertid uendret, uansett hvor avansert leukemien er.

Spør legen eller sykepleieren hvis du er i tvil om hvordan Aucatzyl blir gitt til deg.

Etter at den første dosen med Aucatzyl blir gitt

- Hold deg nær behandlingssenteret (innen 2 timers reiseavstand) i minst 4 uker.
- Du vil bli overvåket daglig i 14 dager etter den første infusjonen, slik at legen din kan sjekke at behandlingen fungerer og om nødvendig hjelpe deg med bivirkninger, slik som CRS, ICANS eller infeksjoner (se avsnitt 2, Advarsler og forsiktighetsregler).
- Legen din vil vurdere om andre dose med Aucatzyl vil bli gitt som planlagt. Hvis du opplever noen alvorlige symptomer, kan det hende at den andre dosen må utsettes eller at behandlingen

må stoppes. Etter den andre dosen må du også overvåkes daglig i 14 dager etter infusjonen for mulige bivirkninger som i den første infusjonen.

Hvis du glemmer en avtale

Hvis du glemmer en avtale, ring legen eller sykehuset så snart som mulig for å sette opp en ny avtale.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Aucatzyl kan forårsake bivirkninger som kan være alvorlige eller livstruende. **Fortell lege umiddelbart** dersom du får noen av følgende bivirkninger etter Aucatzyl-infusjonen:

Svært vanlige: kan ramme mer enn 1 av 10 personer

- Feber og frysninger, lavt blodtrykk, lavt oksygeninnivå i blodet som kan forårsake symptomer som rask eller ujevn hjerterytme og kortpustethet. Dette kan være tegn på et alvorlig problem som kalles cytokinfrigjøringsyndrom (CRS). Andre symptomer på cytokinfrigjøringsyndrom er kvalme, oppkast, diaré, tretthet, muskelsmerter, leddsmerter, hevelse, hodepine, hjerte-, lunge- og nyresvikt og leverskade.
- Tap av bevissthet eller redusert bevissthet, ufrivillig risting (skjelving), kramper, vanskeligheter med å snakke, utydelig tale og forståelse av tale. Dette kan være tegn på alvorlige problemer med nervesystemet som kalles immuneffektorcelle-assosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS).
- Føler deg varm, feber, frysninger eller skjelving, munnsår eller sår hals. Dette kan være tegn på infeksjon.
- Føler deg veldig sliten, svak og kortpustet. Dette kan være tegn på lave nivåer av røde blodceller (anemi).
- Unormalt lave nivåer av nøytrofiler, en type hvite blodceller (nøytropeni), som kan øke risikoen for infeksjon.
- Blør eller lettere får blåmerker. Dette kan være tegn på lave nivåer av blodplater, komponenter som hjelper blodet med å levre seg (trombocytopeni).

Hvis du får noen av bivirkningene ovenfor etter å ha fått Aucatzyl, **søk øyeblikkelig medisinsk hjelp**.

Andre mulige bivirkninger

Andre bivirkninger er oppført nedenfor. Hvis disse bivirkningene blir alvorlige eller alvorlige, eller hvis du er bekymret for dem, informer legen din umiddelbart.

Svært vanlige: kan påvirke mer enn 1 av 10 personer

- lavt antall hvite blodceller (leukopeni)
- lave nivåer av lymfocytter, en type hvite blodceller (lymfopeni)
- nøytropeni med feber (febril nøytropeni)
- kvalmefølelse (kvalme)
- forstoppelse
- diaré
- magesmerter (abdominale smerter)
- oppkast
- hodepine
- unormal hjernefunksjon (encefalopati)
- svimmelhet
- feber (pyreksi)
- raske hjerteslag (takykardi)

- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- blødning (blødning)
- smerte
- tretthet (utmattelse)
- hevelse (ødem)
- hoste
- redusert matlyst
- leddsmerte (muskelskjelettsmerte)
- utslett
- soppinfeksjon
- vekttap
- problemer med blodkoagulering (koagulopati)
- høye nivåer av ferritin i serum, et protein som lagrer jern i kroppen (hyperferritinemi)
- økning i leverenzymmer sett i blodprøver

Vanlige: kan påvirke opptil 1 av 10 personer

- frysninger
- oppbygging av hvite blodceller, noe som kan skade organer, inkludert benmarg, lever og milt, og ødelegge andre blodceller (hemofagocytisk lymfohistiocytose)
- lave nivåer av immunglobuliner (antistoffer) i blodet som fører til en høy risiko for infeksjon (hypogammaglobulinemi)
- betennelse i slimhinnen i munnen (stomatitt)
- uregelmessig hjerterytme (arytmi)
- hjertesvikt
- infusjonsrelatert reaksjon med symptomer som feber, frysninger, utslett eller pustevansker
- ukontrollert skjelving eller ristende bevegelser i en eller flere deler av kroppen (tremor)
- forvirring (delirium)

Utvikling av nye typer kreft som starter i T-celler (sekundær malignans av T-celleopprinnelse) har blitt rapportert hos pasienter som bruker andre CAR T-legemidler.

Fortell lege dersom du har noen av bivirkningene som er nevnt ovenfor. Hvis disse bivirkningene blir alvorlige eller hvis du er bekymret for dem, informer legen din umiddelbart.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Vedlegg V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Aucatzyl

Påfølgende informasjon er kun beregnet på leger.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten på infusjonsposen etter «EXP».

Oppbevares og transporteres nedfrosset i dampfasen av flytende nitrogen $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ikke tin legemidlet før det er klart til bruk. Holdbarhet etter tining: 1 time.

Ikke frys på nytt.

Bruk ikke dette legemidlet hvis infusjonsposen er skadet eller lekker.

Lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra menneskelig avledet materiale skal følges for ubrukt legemiddel eller avfall.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Aucatzyl

Virkestoffet er obekabtageneautoleucel. Legemidlet er pakket i 3 eller flere infusjonsposer som inneholder et mål på totalt 410×10^6 anti-CD19 CAR-positive levedyktige T-celler for å muliggjøre et delt doseringsregime.

Andre innholdsstoffer er dinatriumedetat, dimetylsulfoksid (DMSO), human albuminløsning og fosfatbufret saltløsning (PBS), som består av kaliumdihydrogenfosfat, natriumklorid, dinatriumfosfat, kaliumklorid og vann for injeksjoner. Se avsnitt 2, Aucatzyl inneholder natrium, kalium og dimetylsulfoksid (DMSO).

Dette legemidlet inneholder genmodifiserte humane blodceller.

Hvordan Aucatzyl ser ut og innholdet i pakningen

Aucatzyl er en fargeløs til svakt gul, svært opaliserende infusjonsvæske, dispersjon. Den leveres i 3 eller flere infusjonsposer som er pakket enkeltvis i et omslag i en metallkassett. Metallkassetten pakkes inn i en ModPak, som transporteres i en frysebeholder.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Tyskland

Tlf.: 00800 0825 0829 (gratisnummer er gyldig i alle EU-land)

Tilvirker

Marken Tyskland GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell (se preparatomtalen pkt. 6.6):

Aucatzyl er beregnet for autolog bruk.

Behandlingen består av en delt dose for infusjon som inneholder en dispersjon av CD19 CAR-positive levedyktige T-celler i 3 eller flere infusjonsposser.

Måldosen av Aucatzyl er 410×10^6 CD19 CAR-positive levedyktige T-celler levert i 3 eller flere infusjonsvæskeposser.

Behandlingsregimet består av en delt dose for infusjon som skal administreres på dag 1 og dag 10 (± 2 dager):

- Doseregimet vil bli bestemt av tumorbyrden vurdert av benmarg (BM) blasterprosentandel fra en prøve som ble tatt innen 7 dager før starten av lymfodepleksjonen (se avsnitt nedenfor – «Benmargsvurdering»).
- I tillegg kan du se Release for Infusion Certificate (RfIC) og doseplanleggeren for de faktiske celletallene og volumene som skal infunderes, og for å velge riktig doseregime.

Bekreft tilgjengeligheten av Aucatzyl før start av det lymfodepleterende kjemoterapiet (se SmPC, pkt. 4.4). Produksjonstiden (tiden fra leukaferese til produksertifisering) er rundt 20 (variasjon: 17–43) dager.

Pasientene skal vurderes klinisk på nytt før administrasjon av lymfodepleterende kjemoterapi og Aucatzyl for å sikre at pasienten er kvalifisert for behandling.

Mottak og oppbevaring av Aucatzyl:

- Aucatzyl leveres direkte til celleterapilaboratoriet forbundet med infusjonssenteret i en frysebeholder med dampfasen av flytende nitrogen (≤ -150 °C).
- Pasientens identitet må samsvare med pasientidentifikatorene på Aucatzyl RfIC- og infusjonsvæskeposeetiketten.
- **Bekreft pasientens identitet på infusjonsvæskeposene med pasientidentifikatorene på frysebeholderen**, se figur 1. Kontakt Autolus på 00800 0825 0829 hvis det er uoverensstemmelser mellom etikettene og pasientidentifikatorene.
- Oppbevar infusjonsposen(e) i metallkassetten(e), overfør Aucatzyl til den på stedet kontrollerte dampfasen av flytende nitrogen for oppbevaring ≤ -150 °C (til klar for tining og administrering).
- Tiden utenfor det flytende nitrogenmiljøet i dampfasen bør holdes på et absolutt minimum for å unngå tidlig tining av legemidlet (det anbefales å ikke overskride 90 sekunder).

Administrasjon

Følg instruksjonene for administrering nøye for å minimere doseringsfeil.

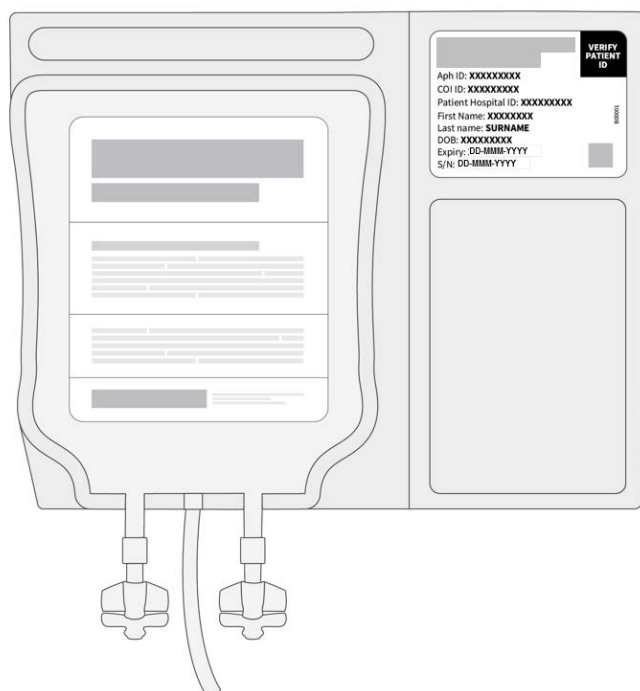
Aucatzyl er kun til autolog bruk. Pasientens identitet må samsvare med pasientidentifikatorene på Aucatzyl-infusjonsvæskeposen. Aucatzyl skal ikke infunderes hvis informasjonen på den pasientspesifikke etiketten ikke samsvarer med den tiltenkte pasienten.

Klargjøring av pasienten for Aucatzyl-infusjon

Benmargsvurdering

En BM-vurdering må være tilgjengelig fra en biopsi- og/eller aspiratprøve som er tatt innen 7 dager før oppstart av den lymfodepleterende kjemoterapien. BM-vurderingen vil bli brukt til å bestemme Aucatzyl-doseregimet: Høy tumorbyrde-regime hvis blasterprosenten er > 20 % eller lav tumorbyrde-regime hvis blasterprosenten er ≤ 20 %, se figur 2.

Figur 1: Pasientspesifikke identifikatorer



Pasientspesifikke identifikatorer:

- Aferese-ID
- ID for identitetsskjede
- Sykehus-ID
- Pasientens navn
- Pasientens fødselsdato

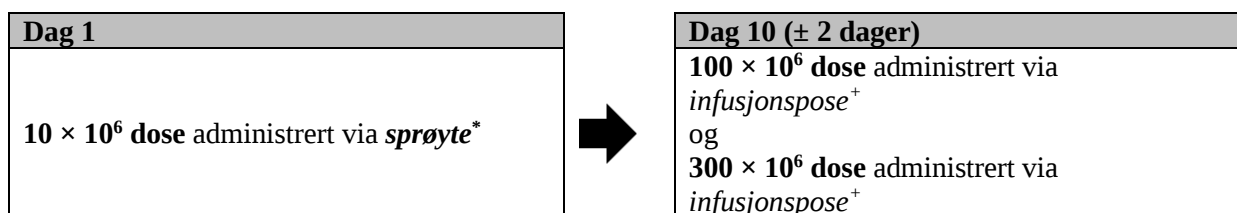
Hvis BM-vurderingsresultater er uavklarte:

- Gjenta biopsi eller aspirat (men kun én gang). MERK En gjentatt biopsi eller aspirat skal kun tas før lymfodepleterende kjemoterapi.
- Hvis resultatene er uavklarte, fortsett med høy tumorbyrde-regime (dvs. administrering av 10×10^6 dose på dag 1) i henhold til Aucatzyl tumorbyrde-justert delt doseregime.

Figur 2: Tumorbyrde-justert delt doseregime

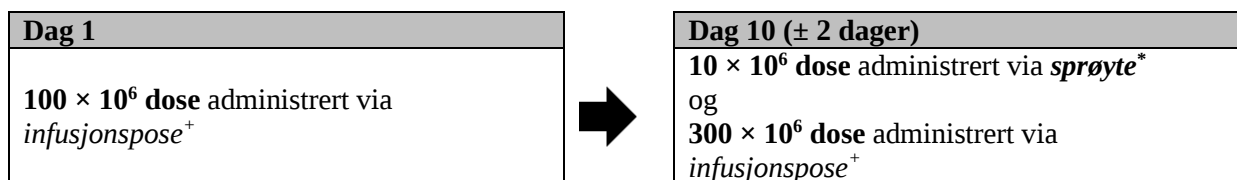
Høy tumorbyrde-doseregime

(Benmargsblaster > 20 % eller uavklart)



Lav tumorbyrde-doseregime

(Benmargsblaster ≤ 20 %)



* Referer til RfIC for nøyaktig volum som skal administreres via sprøyte. 10×10^6 CD19 CAR-positiv levedyktig T-celleposekonfigurasjon inneholder vanligvis en overfylling, og det er viktig å trekke tilbake kun det spesifiserte volumet.

+ 100×10^6 og 300×10^6 -doser vil bli suspendert i én eller flere infusjonsvæskeposser.

Brobehandling

Brobehandling kan vurderes i henhold til forskriverens valg før infusjon for å redusere tumorbyrden eller stabilisere sykdommen.

Forbehandling(lymfodepleterende kjemoterapi)

- Bekreft tilgjengeligheten av Aucatzyl før du starter lymfodepleterende kjemoterapi. Produksjonstiden (tiden fra leukaferese til produktsertifisering) er rundt 20 dager (område: 17–43 dager).
- Administrer det lymfodepleterende kjemoterapiregimet før infusjon av Aucatzyl: fludarabin (FLU) 30 mg/m²/dag intravenøst og cyklofosamid (CY) 500 mg/m²/dag intravenøst FLU og CY vil bli gitt sammen i 2 dager og fludarabin alene på tredje og fjerde dag (total dose: FLU 120 mg/m²; CY 1000 mg/m²). For doseendringer av cyklofosamid og fludarabin, se tilsvarende preparatomtaler for cyklofosamid og fludarabin.
- Rebehandling med lymfodepleterende kjemoterapi hos pasienter som ikke kunne få Aucatzyl-dosen på dag 1 som planlagt, kan vurderes hvis det er en Aucatzyl-doseforsinkelse på mer enn 10 dager. Lymfodepleterende kjemoterapi bør ikke gjentas etter at den første dosen med Aucatzyl er administrert. Infunder Aucatzyl 3 dager ($\pm$ 1 dag) etter fullføring av lymfodepleterende kjemoterapi (dag 1), noe som tillater minst 48-timers utvasking.

Aucatzyl-behandlingen bør utsettes i noen pasientgrupper som er utsatt for risiko. Rebehandling med lymfodepleterende kjemoterapi hos pasienter som ikke kunne få Aucatzyl-dosen på dag 1 som planlagt, kan vurderes hvis det er en Aucatzyl-doseforsinkelse på mer enn 10 dager. En forsinkelse i den andre delte dosen kan være nødvendig for å håndtere toksisiteter.

Premedisinering

- For å minimere risikoen for en infusjonsreaksjon, premedisiner med paracetamol (1000 mg oralt) og difenhydramin 12,5 til 25 mg intravenøst eller oralt (eller tilsvarende legemidler) før infusjon av Aucatzyl. Profylaktisk bruk av systemiske kortikosteroider anbefales ikke.

Klargjøring av Aucatzyl

Før administrasjon må det bekreftes at pasientens identitet samsvarer med den unike pasientinformasjonen på Aucatzyl-infusjonsvæskeposen og RfIC som presenteres i Autolus Scheduling Portal, vil RfIC også bli gitt i frysebeholderen. Det totale antallet Aucatzyl-infusjonsposer som skal administreres må også bekreftes med den pasientspesifikke informasjonen på RfIC.

Forholdsregler før håndtering eller administrering av dette legemidlet

Aucatzyl må transporteres innenfor anlegget i lukkede, bruddsikre, lekkasjesikre beholdere.

Dette legemidlet inneholder genetisk modifiserte humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Aucatzyl må ta egnede forholdsregler (bruke hansker, verneklær og øyevern) for å unngå potensiell overføring av smittsomme sykdommer.

Klargjøring før administrering

- Oppbevar infusjonsposen(e) i metallkassetten(e), og overfør Aucatzyl til den kontrollerte dampfasen med flytende nitrogen på stedet for oppbevaring ≤ -150 °C (til den er klar for tining og administrasjon).
- **Tiden utenfor det flytende nitrogenmiljøet i dampfasen bør holdes på et absolutt minimum for å unngå tidlig tining av legemidlet (det anbefales å ikke overskride 90 sekunder).**

Planlegging før Aucatzyl-klargjøring

Den batchspesifikke pasient-RfIC-en og doseplanleggeren kan finnes i frysebeholderen og via planleggingsportalen.

Bekreft at pasientidentifikatorene på RfIC og infusjonsposene stemmer overens, figur 1.

1. Sørg for at pasientens BM-vurderingsresultater er tilgjengelige (se SmPC pkt. 4.2, Benmargsvurdering).

MERK: Pasientens BM blaster-vurderingsresultater brukes til å velge riktig doseringsregime: Høy tumorbyrde-doseregime hvis blasterprosenten er $> 20\%$ eller ikke-konkluderende eller lav tumorbyrde-doseregime hvis blasterprosenten er $\leq 20\%$, se figur 2.

2. Aucatzyl-doseplanleggeren, som følger med RfIC, hjelper til med å bestemme riktig doseregime som skal administreres på dag 1 (3 dager (± 1 dag) etter fullføring av lymfodepleterende kjemoterapi) og dag 10 (± 2 dager). Registrer følgende informasjon på doseplanleggeren:
 - a. Blasterprosenten fra pasientens BM-vurdering.
 - b. Aucatzyl-posens serienummer(e), nummer på posetype som kreves for hver dose og det angitte volumet som skal administreres via sprøyte (for 10×10^6 dose) transkribert fra RfIC.
3. Utfylling av Aucatzyl-doseplanlegger vil veilede behandlende lege i antall poser og den respektive dosen som kreves, samt klargjøringen av Aucatzyl-dose for dag 1 og dag 10 (± 2 dager). RfIC gir mer informasjon og befinner seg inne i lokket på frysebeholderen.

Overføring og tining

- Bruk den utfylte doseplanleggeren som veiledning, overfør KUN kassetten(e)/infusjonsposen(e) som kreves for den gitte doseringsdagen fra lagring i dampfase av flytende nitrogen på stedet til en egnet overføringsbeholder (dvs. en frysebeholder med dampfase av flytende nitrogen, og oppretthold temperaturen $\leq -150\text{ °C}$) for transport til posens tingssted.
- Overfør de nødvendige kassettenes én etter én, og bekreft Aucatzyl-posens serienummer og pasientidentifikatorer på etiketten til hver infusjonspose, se figur 1.
- **Tiden utenfor det flytende nitrogenmiljøet i dampfasen bør holdes på et absolutt minimum for å unngå tidlig tining av legemidlet (det anbefales å ikke overskride 90 sekunder).**
- Hvis mer enn én infusjonspose har vært nødvendig på en gitt doseringsdag, skal du tine én infusjonspose om gangen. IKKE fjern påfølgende poser fra lagringen i dampfasen av flytende nitrogen ($\leq -150\text{ °C}$) før infusjonen av den forrige posen er fullført.
- La Aucatzyl-infusjonsposen ligge i ytteremballasjen, og tin ved 37 °C med et vannbad eller en tørr tinemetode til det ikke er noen synlige frosne klumper igjen i posen. Hver pose skal masseres forsiktig til cellene akkurat har tint. Tining av hver infusjonspose tar mellom 2 og 8 minutter. Ta ut av vannbadet eller tineenheten umiddelbart etter at tiningen er ferdig. Fjern infusjonsposen forsiktig fra omslaget. Pass på å unngå skade på posen og portene.
- Bland forsiktig innholdet i posen for å løse opp klumper i cellematerialet, og administrer umiddelbart til pasienten.
- Opptint legemiddel skal ikke fryses eller kjøles ned på nytt.

Infusjonsinstruksjoner

Aucatzyl er kun for autolog og intravenøs bruk. For premedisinering og tilgjengelighet av tocilizumab eller egnet alternativ anti-IL-6-terapi (f.eks. siltuksimab), se preparatomtalens pkt. 4.2.

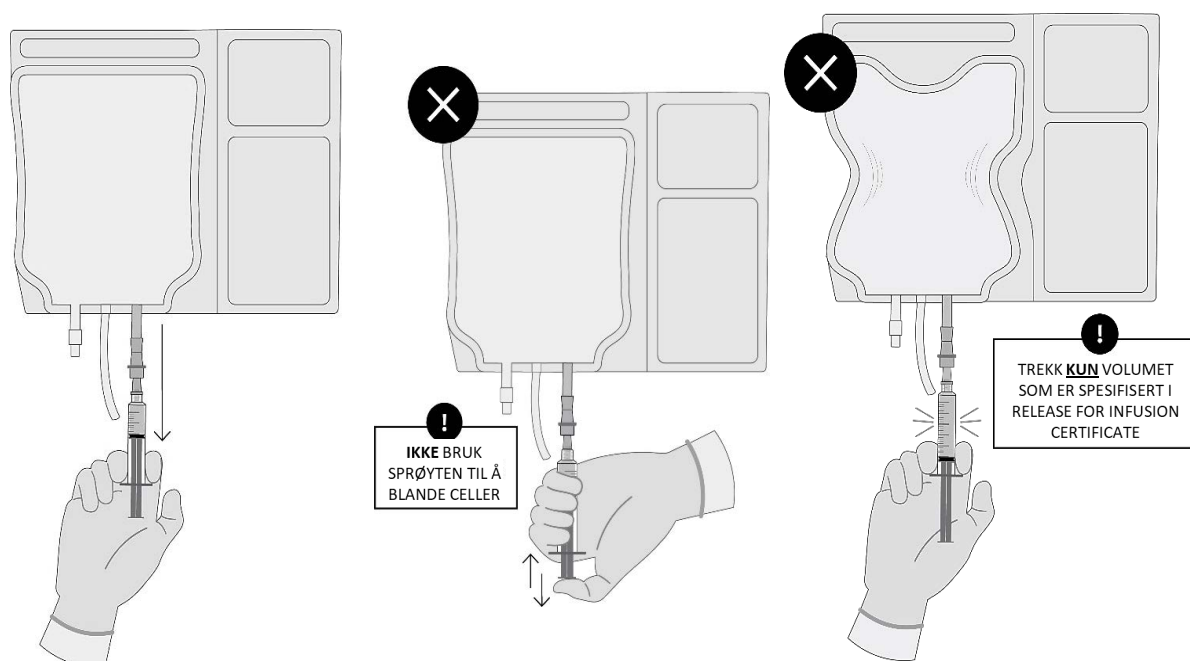
Pasientens identitet må samsvare med pasientidentifikatorene på Aucatzyl Release for Infusion Certificate (RfIC) og infusjonsvæskeposen.

Doseadministrering for 10×10^6 CD19 CAR-positive levedyktige T-celler (sprøytebasert infusjon)

10×10^6 -celledose skal administreres via en sprøyte, da dette er den eneste måten å levere volumet som er spesifisert på RfIC. Tilbaketrekking av 10×10^6 -dose inn i sprøyten skal utføres på følgende måte:

- Klargjør og administrer Aucatzyl ved bruk av aseptisk teknikk.
- Bland forsiktig innholdet i posen for å løse opp klumper av cellemateriale.
- **Volumet som skal administreres for 10×10^6 -dosen er spesifisert på RfIC.**
- Bruk den minste sprøyten med Luer-lock-spiss som er nødvendig (1, 3, 5 eller 10 ml) med en Luer-lock-posespiss til å **trekke opp volumet som er angitt på RfIC**.
 - o **IKKE** bruk et leukodepleterende filter.
 - o **IKKE** bruk sprøyten til å blande cellene, se figur 3.

Figur 3: Sprøyteinfusjonsveiledning for 10×10^6 -dose



- Klargjør slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning før infusjon.
- Når Aucatzyl er trukket inn i sprøyten, bekreft volumet og administrer som en intravenøs infusjon (som et sakte trykk omtrent 0,5 ml/minutt) gjennom en sentral veneslange (eller stor perifer venetilgangsslange egnet for blodprodukter).
- Fullfør infusjonen ved romtemperatur innen 60 minutter etter tining, og skyll slangen med 60 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Kast eventuelle ubrukte deler av Aucatzyl (i henhold til lokale retningslinjer for biosikkerhet).

Doseadministrering for 100×10^6 og/eller 300×10^6 CD19 CAR-positive levedyktige T-celler

- Referer til RfIC og doseplanleggeren for følgende detaljer:
 - o Volumet og det totale CD19 CAR-positive levedyktige T-celletallet i hver infusjonspose.
 - o Dosen som skal administreres på doseringsdagen og antall poser som kreves for å levere den spesifiserte CD19 CAR-positive levedyktige T-celldosen.
 - o Hvis mer enn én pose trengs, tin påfølgende pose kun etter at den forrige posen er fullstendig administrert.
- Klargjør slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning før infusjon.
- Administrer aucatzyl via en gravitasjonspumpe- eller peristaltisk pumpeassistert intravenøs infusjon gjennom en sentral veneslange (eller stor perifer venetilgangsslange egnet for blodprodukter).

- o **IKKE** bruk et leukodepleterende filter.
- o Aseptiske teknikker må brukes ved utføring av en venepunksjon, innsetting av portene og gjennom celleadministreringsprosessen.
- o Bland forsiktig innholdet i posen under Aucatzyl-infusjon for å løse opp celleklumper.
- o Infunder hele innholdet i Aucatzyl-infusjonsposen ved romtemperatur innen 60 minutter etter tining ved hjelp av en gravitasjonspumpe eller peristaltisk pumpe. Etter at hele innholdet i infusjonsvæskeposen er infundert, skyll posen med 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, og skyll deretter slangen med 60 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- o Gjenta trinn 1--3 for eventuelle ekstra infusjonsvæskeposer som kreves på den gitte doseringsdagen. **Ikke** start tining av neste pose før infusjon av forrige pose er fullført.

Overvåking

- Pasienter bør overvåkes daglig i 14 dager etter den første infusjonen for tegn og symptomer på potensiell CRS, ICANS og andre toksisiteter.
- Hyppigheten av overvåking etter de første 14 dagene skal utføres etter legens skjønn og skal fortsette i minst 4 uker etter infusjon.
- Be pasientene om å holde seg i nærheten av det kvalifiserte behandlingssenteret (innen 2 timers reiseavstand) i minst 4 uker etter den første infusjonen.

Tiltak ved utilsiktet eksponering

Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Aucatzyl, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

Forholdsregler som må tas for destruksjon av legemidlet

Ikke anvendt legemiddel og alle materialer som har vært i kontakt med Aucatzyl (fast og flytende avfall), skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET
MARKEDSFØRINGSTILLATELSE FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-risikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).