

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aucatzyl 410×10^6 dispersie celulară perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Aucatzyl (obecabtagene autoleucel) este un medicament pe bază de celule modificate genetic autologe, care conține celule T transduse *ex vivo* folosind un vector lentiviral exprimând un receptor chimeric de antigen (chimeric antigen receptor, CAR) anti-CD19, care conține un fragment variabil al unui singur lanț murin anti-CD19 legat de domeniul costimulator 4-1BB și cu domeniul de semnalizare CD3-zeta.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare pungă de perfuzie de Aucatzyl specifică pacientului conține obecabtagene autoleucel la o concentrație de celule T CAR viabile, care depinde de lot. Aucatzyl conține celule autologe T modificate genetic pentru a exprima celule T viabile CAR pozitive anti-CD19. Medicamentul este ambalat în 3 sau mai multe pungi de perfuzie care conțin, în general, o dispersie celulară perfuzabilă cu o doză totală recomandată de 410×10^6 celule T viabile CAR pozitive suspendate într-o soluție crioconservantă. Intervalul de dozare este de la 308 la 513×10^6 celule T viabile pozitive CAR.

Volumul total al tratamentului este împărțit în 3 sau mai multe pungi cu volum variabil conținând $(10 + 100 + 300) \times 10^6$ celule T viabile CAR-pozitive, conform modului de administrare (vezi pct. 4.2).

Informațiile cantitative referitoare la medicament, inclusiv numărul de pungi de perfuzie (vezi pct. 6) care trebuie administrate, sunt prezentate în Certificatul de eliberare pentru perfuzie (CePI) care se regăsește în interiorul capacului criorecipientului utilizat pentru transport.

Excipienți cu efect cunoscut

Acest medicament conține 7,5% dimetil sulfoxid (DMSO), până la 1 131 mg sodiu și 39 mg potasiu per doză totală (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie perfuzabilă.

Dispersie incoloră până la galben deschis, foarte opalescentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aucatzyl este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu vârsta de 26 ani și peste cu leucemie limfoblastică acută cu precursor al celulelor B recidivată sau refractară (r/r) (LLA B).

4.2 Doze și mod de administrare

Aucatzyl trebuie administrat într-un centru de tratament calificat, de către un medic cu experiență în tratamentul neoplaziilor hematologice și instruit pentru administrarea și abordarea terapeutică a pacienților cărora li se administrează acest medicament.

În cazul sindromului de eliberare de citokine (SEC), cel puțin o doză de tocilizumab și echipament de urgență trebuie să fie disponibile înainte de administrarea perfuziei. Centrul de tratament trebuie să aibă acces la doze suplimentare de tocilizumab în decurs de 24 de ore (vezi pct. 4.4). În cazurile excepționale în care tocilizumabul nu este disponibil (de exemplu, din cauza unui deficit listat în catalogul deficitului Agenției Europene pentru Medicamente), înainte de perfuzie trebuie să fie disponibil un tratament alternativ adecvat anti-interleukină (IL)-6 (de exemplu, siltuximab) pentru tratarea SEC în loc de tocilizumab.

Doze

Aucatzyl este destinat utilizării autologe și intravenoase (vezi pct. 4.4).

Doza țintă este de 410×10^6 CD19 celule T viabile CAR-pozitive (interval: $308-513 \times 10^6$ celule T viabile CAR-pozitive) furnizate în 3 sau mai multe pungi de perfuzie.

Schema de tratament constă dintr-o doză fracționată, care se va administra în ziua 1 și ziua 10 (± 2 zile). Schema de administrare a dozelor va fi determinată de încărcarea tumorală evaluată pe baza procentului de blaști din măduva osoasă (MO) dintr-o probă obținută în interval de 7 zile anterior inițierii depleției limfocitare (Figura 1).

RfIC și Calendarul de planificare a dozelor (Anexa IIIA), care se regăsesc în interiorul capacului criorecipientului de transport, trebuie respectate pentru a determina numărul efectiv de celule și volumele care trebuie perfuzate și pentru ghidaj privind schema terapeutică corespunzătoare.

Evaluarea măduvei osoase

Trebuie să fie disponibilă o evaluare a MO dintr-o probă de biopsie și/sau de aspirat obținută în interval de 7 zile anterior inițierii chimioterapiei de depleție limfocitară. Evaluarea MO va fi utilizată pentru a determina schema de administrare a dozei de Aucatzyl: Regim de încărcare tumorală crescută dacă procentajul de blaști este $>20\%$ sau Regim de încărcare tumorală scăzută dacă procentajul de blaști este $\leq 20\%$ (vezi Figura 1).

Dacă rezultatele evaluării MO sunt neconcludente, biopsia sau aspirația trebuie repetată (dar numai o dată). Repetarea biopsiei sau aspirării trebuie efectuată numai înainte de chimioterapia de depleție.

Dacă rezultatele rămân neconcludente, trebuie administrat Regimul de încărcare tumorală crescută (adică administrarea dozei de 10×10^6 în ziua 1, conform Figura 1).

Figura 1: Schema terapeutică cu Aucatzyl - Regimul de doze divizate ajustat pentru încărcarea tumorală

Regim pentru încărcare tumorală crescută - doze
(Blaști în măduva osoasă >20% sau neconcludent)

Ziua 1		Ziua 10 (± 2 zile)
10×10^6 doză administrată prin <i>seringă</i> *		100×10^6 doză administrată prin <i>pungă de perfuzie</i> ⁺ și 300×10^6 doză administrată prin <i>pungă de perfuzie</i> ⁺

Regim pentru încărcare tumorală scăzută - doze
(Blaști în măduva osoasă ≤20%)

Ziua 1		Ziua 10 (± 2 zile)
100×10^6 doză administrată prin <i>pungă de perfuzie</i> ⁺		10×10^6 doză administrată prin <i>seringă</i> * și 300×10^6 doză administrată prin <i>pungă de perfuzie</i> ⁺

*Volumul exact care trebuie administrat prin seringă este indicat în RfIC. Configurația pungii cu 10×10^6 celule T viabile CD19 CAR-pozitive conține o supraîncărcare și, prin urmare, este important să extrageți numai volumul specificat.

⁺Dozele de 100×10^6 și 300×10^6 vor fi suspendate în una sau mai multe pungi de perfuzie, fără supraîncărcare.

Terapie complementară

Terapia complementară poate fi luată în considerare în funcție de alegerea medicului care prescrie medicamentul înainte de perfuzie, pentru a reduce încărcarea tumorală sau a stabili boala (vezi pct. 5.1).

Pretratament (chimioterapie de depleție limfocitară)

Schema de chimioterapie de depleție limfocitară trebuie administrată înainte de perfuzia cu Aucatzyl: fludarabină (FLU) 30 mg/m²/zi intravenos și ciclofosamidă (CY) 500 mg/m²/zi intravenos în zilele -6 și -5, urmată de fludarabină în zilele -4 și -3 (doza totală: FLU 120 mg/m²; CY 1 000 mg/m²). Pentru modificările dozei de ciclofosamidă și fludarabină, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ciclofosamidă și fludarabină.

La pacienții cărora nu li s-a putut administra doza de Aucatzyl în ziua 1 conform planificării, poate fi luată în considerare repetarea tratamentului cu chimioterapie de depleție limfocitară, dacă există o întârziere a utilizării dozei de Aucatzyl mai mare de 10 zile. Chimioterapia de depleție limfocitară nu trebuie repetată după administrarea primei doze de Aucatzyl.

Aucatzyl se perfuzează la 3 zile (± 1 zi) după încheierea chimioterapiei de depleție limfocitară (ziua 1), fapt care permite o perioadă de eliminare de minimum 48 de ore.

Tratamentul cu Aucatzyl trebuie întârziat la unele grupuri de pacienți cu grad de risc (vezi pct. 4.4). Poate fi necesară o întârziere în cazul celei de a doua doze fracționate pentru abordarea terapeutică a toxicităților.

Premedicație

Pentru a minimiza riscul unei reacții la perfuzie, se recomandă ca pacienților să li se administreze premedicație cu paracetamol (1 000 mg pe cale orală) și difenhidramină 12,5 până la 25 mg intravenos

sau pe cale orală (sau medicamente echivalente), cu aproximativ 30 de minute înainte de perfuzia cu Aucatzyl.

Nu se recomandă utilizarea profilactică a corticosteroizilor sistemici.

Motive pentru întârzierea tratamentului

Întârziati tratamentul cu Aucatzyl dacă există reacții adverse grave neremise în urma chimioterapiilor precedente, dacă pacientul prezintă infecție intercurrentă severă sau are o boală grefă contra gazdă activă. Dacă pacientul are nevoie de oxigen suplimentar, Aucatzyl trebuie perfuzat numai dacă se consideră ca fiind adecvat, pe baza evaluării raportului beneficiu/risc efectuată de medicul curant.

Motive pentru întârzierea celei de a doua doze divizate

Pot fi necesare amânări ale dozei sau întreruperea tratamentului după prima doză fracționată pentru a aborda terapeutice reacțiile adverse, așa cum se descrie în Tabelul 1.

Tabelul 1: Întârzierea sau întreruperea administrării dozei - îndrumări elaborate pentru a reduce riscul de reacții adverse

Reacție adversă	Grad ^a	Acțiuni
		A doua doză fracționată Ziua 10 (± 2 zile)
Sindromul de eliberare de citokine (SEC) după prima doză fracționată	Grad 2	Luați în considerare întârzierea perfuziei cu Aucatzyl până în ziua 21 pentru ca SEC să aibă timp să se remită până la gradul 1 sau mai mic. Dacă SEC persistă după ziua 21, nu administrați a doua doză.
	Grad ≥3	Întrerupeți tratamentul.
Sindrom de neurotoxicitate asociată celulelor efectoare imune (ICANS - Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) după prima doză fracționată (vezi pct. 4.4)	Gradul 1	Luați în considerare întârzierea perfuziei cu Aucatzyl până în ziua 21 pentru a permite ca ICANS să se remită complet. Dacă ICANS persistă după ziua 21, nu administrați a doua doză.
	Grad ≥2	Întrerupeți tratamentul.
Toxicități pulmonare sau cardiace după prima doză fracționată ^{b, c}	Grad ≥3	Întrerupeți tratamentul.
Infecție intercurrentă severă la momentul efectuării perfuziei cu Aucatzyl (poate afecta prima și a doua doză) (vezi pct. 4.4) ^b	Grad ≥3	Luați în considerare întârzierea perfuziei cu Aucatzyl până în ziua 21 până când infecția intercurrentă severă este considerată controlată. Dacă infecția intercurrentă severă persistă după ziua 21, nu administrați a doua doză.
Necesitatea oxigenului suplimentar (poate afecta prima și a doua doză) ^{b, c}	Grad ≥3	Luați în considerare întârzierea tratamentului cu Aucatzyl până în ziua 21 numai dacă SEC s-a remis la gradul 1 sau mai mic și ICANS s-a remis complet. Dacă reacția adversă persistă după ziua 21, nu administrați a doua doză.

Alte reacții adverse relevante clinic după prima doză fracționată ^b	Grad ≥ 3	Luați în considerare întârzierea perfuziei cu Aucatzyl până în ziua 21 numai dacă SEC s-a remis la gradul 1 sau mai mic și ICANS s-a remis complet. Dacă reacția adversă persistă după ziua 21, nu administrați a doua doză.
--	---------------	---

- ^a Pe baza Criteriilor comune de terminologie pentru evenimentele adverse (CTCAE) v5.0. Gradul 1 reprezintă reacții ușoare, gradul 2 reprezintă reacții moderate, gradul 3 reprezintă reacții severe, iar gradul 4 reprezintă reacții care pun viața în pericol. Adaptate după Ghidul de tratament al Rețelei Naționale Comprehensive pentru Cancer v2.2024 „Abordarea terapeutică a toxicităților legate de celulele T CAR” și consensul ASTCT/ASBMT.
- ^b Nicio întârziere a celei de-a doua doze pentru evenimentele de gradul 1 sau gradul 2.
- ^c Dacă saturația de O₂ este mai mică de 92% din cauza afecțiunilor medicale.

Monitorizare

Pacienții trebuie monitorizați zilnic timp de 14 zile după prima perfuzie pentru depistarea semnelor și a simptomelor de SEC potențial, sindrom de neurotoxicitate asociată celulelor efectoare imune (ICANS) și alte toxicități (vezi pct. 4.4).

Frecvența monitorizării după primele 14 zile trebuie efectuată la latitudinea medicului și trebuie continuată timp de cel puțin 4 săptămâni ulterior.

Pacienții trebuie instruiți să rămână în imediata apropiere a centrului de tratament calificat (pe o rază de 2 ore de deplasare) timp de cel puțin 4 săptămâni după prima perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Aucatzyl la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Aucatzyl este destinat exclusiv utilizării autologe și intravenoase.

Instrucțiunile de administrare trebuie respectate cu strictețe, pentru a reduce la minimum erorile de tratament.

- Nu trebuie utilizat un filtru de depleție leucocitară. Medicamentul nu trebuie iradiat.
- Calendarul de planificare a dozei de Aucatzyl (completat cu procentajul de blaști în MO al pacientului și datele din RfIC) este furnizat împreună cu RfIC și ajută la determinarea schemei terapeutice cu doze adecvate, care trebuie administrată în ziua 1 și ziua 10 (± 2 zile). Calendarul de planificare RfIC și programul de administrare a dozelor se află în interiorul capacului criorecipientului de transport.
- Durata decongelării, a transferului și a perfuziei Aucatzyl trebuie să fie coordonată.
- Trebuie confirmat faptul că identitatea pacientului se corelează cu identificatorii pacientului de pe punga de perfuzie și RfIC. Nu perfuzați dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu corespund.
- Numărul total de pungi de perfuzie de administrat trebuie, de asemenea, confirmat cu informațiile specifice pacientului privind RfIC, vezi pct. 6.6.

- Volumul care se va administra pentru doza de 10×10^6 este specificat pe RfIC. Utilizați seringă cu cel mai mic vârf Luer Lock necesară, în funcție de volumul dozelor specificat pe RfIC.
- Dacă sunt necesare mai multe punți, punțile ulterioare trebuie decongelate numai după administrarea completă a punții anterioare.
- Întregul conținut al punții de perfuzie Aucatzyl (100×10^6 și 300×10^6) trebuie perfuzat la temperatura camerei, în decurs de 60 de minute după decongelare (viteza de perfuzare cuprinsă între 0,1 până la 27 ml/minut), folosind o pompă gravitațională sau peristaltică.

Administrarea dozei de 10×10^6 CD19 celule T viabile CAR-pozitive (perfuzie pe bază de seringă)

Doza de celule de 10×10^6 trebuie administrată prin seringă, deoarece aceasta este singura modalitate de a administra volumul specificat în RfIC. Extragerea dozei de 10×10^6 celule în seringă trebuie efectuată după cum urmează:

- Pregătiți și administrați Aucatzyl utilizând o tehnică aseptică, purtând mănuși, îmbrăcăminte de protecție și ochelari de protecție, pentru a evita posibila transmitere a bolilor infecțioase.
- Amestecați ușor conținutul punții, pentru a dispersa aglutinările de material celular.
- **Volumul care se va administra pentru doza de 10×10^6 este specificat în RfIC.**
- Utilizați seringă cu cel mai mic vârf Luer Lock necesară (1, 3, 5 sau 10 ml), cu un vârf Luer-Lock de punță (sau echivalent) pentru a extrage volumul specificat pe RfIC.
 - o NU utilizați un filtru de depleție leucocitară.
 - o NU utilizați seringă pentru a amesteca celulele.
- Amorsați tubulatura cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) înainte de perfuzie.
- După ce Aucatzyl a fost extras în seringă, verificați volumul și administrați sub formă de perfuzie intravenoasă (prin împingere lentă, aproximativ 0,5 ml/minut) printr-o linie venoasă centrală (sau o linie mare de acces venos periferic, adecvată pentru produsele obținute din sânge).
- Finalizați perfuzia la temperatura camerei în decurs de 60 de minute după decongelare și spălați tubulatura cu 60 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Eliminați orice cantitate neutilizată de Aucatzyl, în conformitate cu liniile directoare locale.

Administrarea dozei de 100×10^6 și/sau 300×10^6 celule T viabile CD19 CAR-pozitive

- Consultați RfIC pentru următoarele detalii:
 - o Volumul și numărul total de celule T viabile CD19 CAR-pozitive conținute în fiecare punță de perfuzie.
 - o În funcție de configurația punții de perfuzie și de încărcătura bolii pacientului, doza poate fi suspensionată în una sau mai multe punți de perfuzie, care trebuie administrate în ziua 1 sau ziua 10. Consultați RfIC și Calendarul planificatorului de doze pentru doza care trebuie administrată în ziua de utilizare stabilită și numărul de punți necesare pentru a administra doza de celule T viabile CD19 CAR-pozitive specificată. Dacă sunt necesare mai multe punți, decongealați punța ulterioară numai după ce punța anterioară este administrată complet.
- Amorsați tubulatura cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) înainte de perfuzie.
- Administrați Aucatzyl printr-o perfuzie intravenoasă asistată prin pompă gravitațională sau peristaltică, printr-o linie venoasă centrală (sau o linie mare de acces venos periferic, adecvată pentru produsele obținute din sânge).
 - o NU utilizați un filtru de depleție leucocitară.
 - o Trebuie utilizate tehnici aseptice atunci când se efectuează o puncție venoasă (dacă este cazul), când de perforează porturilor și în cursul procesului de administrare a celulelor.
- Amestecați ușor conținutul punții în timpul perfuziei cu Aucatzyl pentru a dispersa aglutinările de celule.
- Perfuzăți întregul conținut al punții de perfuzie Aucatzyl la temperatura camerei, în decurs de 60 de minute după decongelare, folosind o pompă gravitațională sau peristaltică.

- o După perfuzarea întregului conținut al pungii de perfuzie, clătiți punga cu 30 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), apoi spălați linia tubulaturii cu 60 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- o Repetați pașii 1-3 pentru orice punge de perfuzie suplimentare necesare în ziua de administrare a dozei stabilită. **NU** inițiați decongelarea pungii următoare până când perfuzia pungii anterioare nu s-a încheiat.

Pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea, administrarea, măsurile care trebuie luate în caz de expunere accidentală și eliminarea Aucatzyl, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
Trebuie luate în considerare contraindicațiile chimioterapiei de depleție limfocitară.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Trebuie aplicate cerințele privind trasabilitatea medicamentelor pentru terapii avansate pe bază de celule. Pentru a avea sub control trasabilitatea, denumirea medicamentului, numărul de serie și numele pacientului tratat trebuie păstrate timp de 30 de ani de la data expirării medicamentului.

Utilizare autologă

Aucatzyl este destinat exclusiv utilizării autologe și nu poate fi administrat, în niciun caz, altor pacienți. Aucatzyl este contraindicat dacă informațiile de pe etichetele medicamentelor și RfIC nu corespund identității pacientului.

Generale

Disponibilitatea Aucatzyl trebuie confirmată înainte de inițierea regimului de chimioterapie de depleție limfocitară.

Pacienții trebuie reevaluați clinic înainte de administrarea chimioterapiei de depleție limfocitară și a Aucatzyl pentru a vă asigura că nu există motive pentru a amâna terapia.

Trebuie luate în considerare atenționările și precauțiile privind chimioterapia de depleție limfocitară.

Motive pentru întârzierea sau întreruperea tratamentului

Aucatzyl nu trebuie administrat pacienților cu infecții sistemice active semnificative clinic, în prezența unor preocupări semnificative privind siguranța în urma chimioterapiei de depleție limfocitară sau pacienților care necesită oxigen suplimentar pentru tratamentul afecțiunii lor medicale (vezi pct. 4.2).

Sindromul de eliberare de citokine (SEC)

SEC a fost raportat după tratamentul cu Aucatzyl (vezi pct. 4.8). SEC este mai probabil la pacienții cu o încărcare tumorală mare. SEC poate apărea până la 23 de zile după perfuzie. După perfuzia cu Aucatzyl, au fost raportate reacții adverse severe. În general, SEC după tratamentul cu CAR T poate pune viața în pericol.

Pacienții trebuie informați să solicite asistență medicală imediată în cazul în care apar semne sau simptome de SEC în orice moment.

La primul semn de SEC, pacientul trebuie evaluat la timp pentru spitalizare și pentru abordare terapeutică, conform îndrumărilor din Tabelul 2 și pentru administrarea îngrijirilor de susținere.

Utilizarea factorilor de creștere mieloidă, cum ar fi factorul de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) sau factorul de stimulare a coloniilor de granulocite macrofage (GM-CSF) trebuie evitată în timpul SEC, având în vedere potențialul de agravare a simptomelor SEC.

Pacienții trebuie monitorizați zilnic timp de 14 zile după prima perfuzie pentru depistarea semnelor și a simptomelor de SEC potențial. Cele mai frecvente manifestări ale SEC au inclus febră, hipotensiune arterială și hipoxie. Frecvența monitorizării după primele 14 zile trebuie efectuată la latitudinea medicului și trebuie continuată timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie. (vezi pct. 4.2).

SEC trebuie abordat terapeutic pe baza semnelor clinice ale pacientului și în conformitate cu îndrumările privind clasificarea și abordarea terapeutică a SEC furnizate în Tabelul 2. La primul semn de SEC trebuie instituit tratamentul cu tocilizumab sau tocilizumab și corticosteroizi.

Înainte de perfuzia cu Aucatzyl, asigurați-vă că aveți acces imediat la tocilizumab, timp de 24 de ore, pentru fiecare pacient. În cazurile excepționale în care tocilizumabul nu este disponibil, înainte de perfuzie, trebuie să fie disponibilă o terapie alternativă adecvată anti-IL-6 (de exemplu, siltuximab) pentru tratarea SEC.

Evaluarea limfohistiocitozei hemofagocitare (LHH)/sindromului de activare a macrofagelor (SAM) trebuie luată în considerare la pacienții cu SEC sever sau neresponsiv.

Înainte de inițierea celei de-a doua perfuzii/doze divizate, trebuie asigurată remiterea oricărui SEC >2 până la gradul 1 sau mai mic.

Tabelul 2: Îndrumări privind clasificarea și abordarea terapeutică a SEC

SEC Grad ^a	Tratament Anti-IL-6 ^b	Corticosteroizi ^c
Gradul 1 Febră ($\geq 38^\circ\text{C}$).	Pentru pacienții cu SEC prelungit (>3 zile) sau la cei cu simptome semnificative, comorbidități și/sau vârstnici, administrați 1 doză de tocilizumab 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (a nu se depăși 800 mg).	Nu se aplică
Gradul 2 Febră cu hipotensiune arterială care nu necesită vasopresoare și/sau Hipoxie care necesită canulă nazală cu debit redus sau dispozitiv de suflare.	Tocilizumab 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (a nu se depăși 800 mg/doză). Repetați administrarea de tocilizumab dacă nu există nicio ameliorare; nu mai mult de 3 doze în decurs de 24 de ore, cu un total maxim de 4 doze. Dacă nu există niciun răspuns la tratamentul cu tocilizumab ± corticosteroizi, se poate adăuga siltuximab.	Pentru hipotensiunea arterială refractară persistentă după 1-2 doze de tratament anti-IL-6: luați în considerare administrarea intravenoasă de dexametazonă 10 mg, o dată la 12-24 de ore.
Gradul 3 Febră cu hipotensiune arterială care necesită un vasopresor cu sau fără vasopresină, și/sau Hipoxie care necesită oxigen prin canulă nazală cu debit ridicat, mască facială, mască fără reinhalare sau mască Venturi.	Tocilizumab conform Gradului 2 ^c dacă doza maximă nu este atinsă în intervalul de 24 de ore.	Administrare intravenoasă de dexametazonă 10 mg, o dată la 6-12 ore. Dacă simptomatologia este refractară, se abordează ca gradul 4.

SEC Grad ^a	Tratament Anti-IL-6 ^b	Corticosteroizi ^c
Gradul 4 Febră cu hipotensiune arterială care necesită mai multe vasopresoare (excluzând vasopresina), și/sau Hipoxie care necesită presiune pozitivă (de exemplu, CPAP, BiPAP, intubare și ventilație mecanică).	Tocilizumab conform Gradului 2 ^c dacă doza maximă nu este atinsă în intervalul de 24 de ore.	Administrare intravenoasă de dexametazonă, o dată la 6 ore. Dacă simptomatologia este refractară, luați în considerare administrarea intravenoasă a 3 doze de metilprednisolon 1 000 mg. Dacă simptomatologia nu se remite, luați în considerare administrarea la interval de 12 ore.

BiPAP = presiune pozitivă în căile respiratorii pe două niveluri; CPAP = presiune pozitivă continuă în căile respiratorii; SEC = sindrom de eliberare de citokine; CTCAE = Criterii terminologice comune privind evenimentele adverse; IL = interleukină; N/A = nu se aplică; NCI = Institutul Național pentru Cancer.

^a Pe baza scorului în consens între ASTCT/ASBMT = Societatea Americană de Transplant și Terapie Celulară/Societatea Americană de Transplant de Sânge și de Măduvă și NCI CTCAE versiunea 5.0.

^b Consultați Informațiile de prescriere pentru fiecare medicament.

^c După fiecare doză, evaluați necesitatea utilizării dozei ulterioare.

Sindrom de neurotoxicitate asociată celulelor efectoare imune (ICANS)

La pacienții tratați cu Aucatzyl au fost observate reacții adverse neurologice severe, care pun viața în pericol sau letale, cunoscute și sub denumirea de ICANS (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de ICANS și trebuie informați să solicite asistență medicală imediată în cazul în care apar semne sau simptome de neurotoxicitate în orice moment. Simptomele neurologice tranzitorii pot fi heterogene și includ encefalopatie, afazie, letargie, cefalee, tremor, ataxie, tulburări de somn, anxietate, agitație și semne de psihoză. Reacțiile grave includ convulsii și nivel scăzut de conștiență.

Exclueți alte cauze ale semnelor sau simptomelor neurologice. Procedați cu atenție atunci când prescrieți medicamente care pot cauza deprimarea sistemului nervos central (SNC), în afara terapiei anticonvulsivante, care trebuie abordată terapeutic conform ICANS în Tabelul 3. Efectuați o electroencefalogramă (EEG) pentru activitatea convulsivă pentru neurotoxicitate $\geq$ gradul 2.

Dacă se suspectează SEC concomitent în timpul evenimentului ICANS, trebuie administrate următoarele tratamente:

- Corticosteroizi conform intervenției mai agresive pe baza gradelor SEC și ICANS din Tabelul 2 și Tabelul 3.
- Tocilizumab conform gradului SEC din Tabelul 2.
- medicație anticonvulsivantă conform ICANS din Tabelul 3.

Dacă se suspectează ICANS, trebuie efectuate o evaluare neurologică și o stabilire a gradului de cel puțin de două ori pe zi, pentru a include evaluarea cognitivă și slăbiciunea motorie. Trebuie efectuată o consultație neurologică la primul semn de neurotoxicitate, precum și imagistică IRM cu și fără substanță de contrast (sau CT cerebral dacă IRM nu este fezabilă) pentru neurotoxicitate $\geq$ gradul 2.

Dacă se suspectează ICANS, se abordează terapeutic în conformitate cu recomandările din Tabelul 3. Hidratarea intravenoasă este recomandată la pacienți ca măsură de precauție pentru aspirație. Furnizați terapie de susținere prin terapie intensivă pentru toxicități neurologice severe sau care pun viața în pericol.

Trebuie furnizat tratamentul terapeutic adecvat și trebuie asigurată remiterea oricărui ICANS de grad

> 1 în curs de desfășurare, înainte de inițierea celei de-a doua perfuzii/doze divizate (vezi pct. 4.2).

Tabelul 3: Ghid de clasificare și de abordare terapeutică a reacțiilor adverse ICANS (toate gradele)

ICANS grad ^a	SEC concomitent	Fără SEC concomitent
Gradul 1 Scorul ICE ^b : 7-9 fără nivel scăzut de conștiență.	Tocilizumab 8 mg/kg intravenos în decurs de 1 oră (a nu se depăși 800 mg). ^c	Îngrijire de susținere.
Gradul 2 Scorul ICE ^b : 3-6 și/sau somnolență ușoară din care se trezește la stimul vocal.	Tocilizumab conform gradului 1 ^c , Medicație suplimentară, vă rugăm să consultați coloana „Fără SEC concomitent”. Luați în considerare transferul pacientului la ATI dacă neurotoxicitatea este asociată cu SEC de gradul ≥ 2 .	- Îngrijire de susținere. 1 doză de dexametazonă 10 mg administrată intravenos și reevaluare. Se poate repeta la fiecare 6-12 ore dacă nu există niciun semn de ameliorare. - Luați în considerare medicamentele anticonvulsivante (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor.
Gradul 3 Scorul ICE ^b : 0-2 și/sau Nivel scăzut de conștiență, din care se trezește numai la stimul tactil și/sau Orice criză focală sau generalizată cu manifestare clinică care se remite rapid sau episod neconvulsiv cu manifestare pe EEG care se remite prin intervenție. și/sau Edem focal sau local la examinarea neuroimagică.	Tocilizumab conform gradului 1. ^c Medicație suplimentară, vă rugăm să consultați coloana „Fără CRS concomitent”.	- Se recomandă îngrijirea în cadrul ATI. - Dexametazonă 10 mg intravenos o dată la 6 ore sau metilprednisolon 1 mg/kg intravenos o dată la 12 ore. - Luați în considerare repetarea examinării neuroimagistice (TC sau IRM) o dată la 2-3 zile dacă pacientul prezintă neurotoxicitate persistentă de gradul ≥ 3. - Luați în considerare medicamentele anticonvulsivante (de exemplu, levetiracetam) pentru profilaxia convulsiilor.
Gradul 4 Scorul ICE ^b : 0 (pacientul nu poate fi trezit și nu poate efectua ICE) și/sau Stupor sau comă și/sau Criză prelungită care pune viața în pericol (≥ 5 minute) sau crize convulsive clinice sau electrice repetitive fără	Tocilizumab conform gradului 1. ^c Medicație suplimentară, vă rugăm să consultați coloana „Fără CRS concomitent”.	- Îngrijire în cadrul ATI; luați în considerare ventilația mecanică pentru protecția căilor respiratorii. - Steroizi în doze mari. - Luați în considerare repetarea examinării neuroimagistice (TC sau IRM) o dată la 2-3 zile dacă pacientul prezintă neurotoxicitate persistentă de gradul ≥ 3.

revenirea la nivelul de referință din interval și/sau Edem cerebral difuz la examinarea neuroimagistică, postură decerebrată sau decorticată sau papiloedem, paralizia nervului cranian VI sau triada Cushing.		Tratați statusul de criză convulsivă epileptică conform liniilor indicatoare instituționale.
---	--	--

ASTCT = Societatea americană de transplant și terapie celulară; ASBMT = Societatea americană pentru transplant de sânge și de măduvă; CAT = receptor antigenic chimeric; SEC = sindrom de eliberare de citokine; CT = tomografie computerizată; ICE = encefalopatie asociată celulelor imunitare efectoare; EEG = electroencefalogramă; ICANS = sindromul de neurotoxicitate asociată celulelor imunoefectoare; PIC = presiune intracraniană; ATI = unitate de terapie intensivă; IL = interleukină; i.v. = intravenos; IRM = imagistică prin rezonanță magnetică; NCCN = Rețeaua Națională Comprehensivă pentru Cancer.

- ^a Adaptat după Consensul ASTCT/ASBMT ICANS și Liniile directoare NCCN v1.2025 privind abordarea terapeutică a toxicităților legate de celulele T CAR. Gradul ICANS este determinat de cel mai sever eveniment (scorul ICE, nivelul de conștiență, convulsii, constatări motorii, creșterea PIC/edem cerebral) care nu poate fi atribuit niciunei alte cauze.
- ^b Nivelul scăzut de conștiență nu trebuie atribuit niciunei alte cauze (de exemplu, niciun medicament sedativ).
- ^c Repetați administrarea de tocilizumab la fiecare 8 ore, după cum este necesar, dacă pacientul nu răspunde la lichide i.v. sau dacă i se crește administrarea de oxigen suplimentar. Limitați la maximum 3 doze într-o perioadă de 24 de ore; total maxim de 4 doze. În cazul indisponibilității tocilizumabului, trebuie administrat un tratament alternativ adecvat anti-IL-6 (de exemplu, siltuximab).

Citopenii prelungite

În studiul FELIX, citopeniile prelungite de gradul 3 sau mai mare după perfuzia cu Aucatzyl au apărut foarte frecvent și au inclus trombocitopenie și neutropenie (vezi pct. 4.8). Pacienții pot prezenta citopenii timp de câteva săptămâni după chimioterapia de depleție limfocitară și perfuzia cu Aucatzyl. Majoritatea pacienților care au prezentat citopenii de gradul 3 în luna 1 după tratamentul cu Aucatzyl au intrat în remisie la gradul 2 sau mai mic în luna 3.

Hemoleucograma pacientului trebuie monitorizată după perfuzia cu Aucatzyl. Citopeniile prelungite trebuie abordate conform liniilor directoare instituționale.

Infecții severe

Aucatzyl nu trebuie administrat pacienților cu infecții sistemice active semnificative clinic. Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea semnelor și a simptomelor de infecție înainte, în timpul și după perfuzia cu Aucatzyl și trebuie tratați corespunzător. Înainte de inițierea celei de-a doua doze, trebuie asigurate tratamentul profilactic și terapeutic adecvat pentru infecții (vezi pct. 4.2) și remiterea completă a infecției intercurrente severe.

Infecțiile severe, inclusiv infecțiile care pun viața în pericol sau letale au apărut la pacienți după administrarea de Aucatzyl. Neutropenia febrilă de gradul 3 sau mai mare a fost observată la pacienți după perfuzia cu Aucatzyl (vezi pct. 4.8) și poate fi concomitentă cu SEC. În cazul neutropeniei febrile, infecția trebuie evaluată și abordată terapeutic cu antibiotice, lichide și alte îngrijiri de susținere cu spectru larg, după cum este indicat din punct de vedere medical.

La pacienții imunosuprimați, au fost raportate infecții oportuniste care pun viața în pericol și sunt letale, inclusiv infecții fungice diseminate și reactivare virală (de exemplu, HHV-6). Posibilitatea

acestor infecții trebuie luată în considerare la pacienții cu evenimente neurologice și trebuie efectuate evaluări diagnostice adecvate.

Reactivare virală

Reactivarea virală, de exemplu, reactivarea VHB, poate apărea la pacienții tratați cu medicamente care vizează celulele B și poate duce la hepatită fulminantă, insuficiență hepatică și deces.

Hipogamaglobulinemie

Hipogamaglobulinemia este cauzată de aplazia celulelor B și a fost observată ca o consecință a depleției celulelor B normale prin terapia CD19 T CAR. Hipogamaglobulinemia a fost raportată la pacienții tratați cu Aucatzyl (vezi pct. 4.8).

Hipogamaglobulinemia creează o predispoziție a pacienților de a deveni mai susceptibili la infecții. Nivelurile de imunoglobulină trebuie monitorizate după tratamentul cu Aucatzyl și abordate conform ghidurilor instituționale, incluzând precauțiile privind infecțiile, profilaxia cu antibiotice sau antivirale și terapia de substituție cu imunoglobulină.

Limfohistiocitoză hemofagocitară și sindrom de activare a macrofagelor

Sindromul LHH/SAM a fost raportat în urma tratamentului cu Aucatzyl (vezi pct. 4.8). Tratamentul trebuie administrat conform standardelor instituționale.

Transplant anterior de celule stem (Boală grefă versus gazdă - GvHD)

Nu se recomandă ca pacienților să li se administreze Aucatzyl în decurs de 3 luni de la efectuarea unui transplant alogen de celule stem hematopoietice (TCSH), din cauza riscului de agravare a GvHD indus de Aucatzyl.

Leucofereza pentru fabricarea Aucatzyl trebuie efectuată la cel puțin 3 luni după TCSH alogen.

Neoplazii secundare, inclusiv neoplazii cu etiologie la nivelul celulelor T

Pacienții tratați cu Aucatzyl pot dezvolta neoplazii secundare. Neoplaziile cu etiologie la nivelul celulelor T au fost raportate în urma tratamentului neoplaziilor hematologice cu o terapie cu celule T CAR țintită CD19. Neoplaziile cu etiologie la nivelul celulelor T, inclusiv neoplaziile CAR-pozitive, au fost raportate în decurs de câteva săptămâni și până la câțiva ani după administrarea unei terapii cu celule T CAR țintite pentru CD19 sau BCMA. Au existat rezultate letale.

Pacienții trebuie monitorizați pe toată durata vieții pentru a depista semne de neoplazii secundare. În cazul în care apare o neoplazie secundară, compania trebuie contactată pentru a obține instrucțiuni privind recoltarea probelor pacienților pentru testare.

Sindrom de liză tumorală (SLT)

SLT, care poate fi sever, a fost observat în studiul FELIX. Pentru a minimiza riscul de SLT, pacienților cu încărcare tumorală mare trebuie să li se administreze profilaxia SLT conform ghidurilor standard înainte de perfuzia cu Aucatzyl. După perfuziile cu Aucatzyl, semnele și simptomele de SLT trebuie monitorizate, iar evenimentele trebuie abordate în conformitate cu liniile directoare standard.

Reacții de hipersensibilitate

Pot apărea reacții grave de hipersensibilitate la Aucatzyl, inclusiv anafilaxie, din cauza DMSO.

Transmiterea unui agent infecțios

Deși Aucatzyl este testat pentru sterilitate și micoplasmă, există un risc de transmitere a agenților infecțioși. Personalul medical care administrează Aucatzyl trebuie, prin urmare, să monitorizeze pacienții pentru a observa semne și simptome de infecție după tratament și să administreze tratamentul corespunzător, dacă este necesar.

Interferența cu testarea virologică

Din cauza intervalelor limitate și scurte ale informațiilor genetice identice dintre vectorul lentiviral utilizat pentru a obține Aucatzyl și HIV, unele teste pentru acidul nucleic HIV (NAT) pot da un rezultat fals pozitiv.

Testare serologică

Screeningul pentru VHB, VHC, HIV și alți agenți infecțioși trebuie efectuat în conformitate cu liniile directe clinice înainte de colectarea celulelor pentru fabricație (vezi pct. 4.2). Materialul de leucofereză de la pacienții cu infecție activă cu HIV, VHB activă sau VHC activă nu va fi acceptat pentru fabricație.

Donare de sânge, organe, țesut și celule

Pacienții tratați cu Aucatzyl nu pot să doneze sânge, organe, țesuturi și celule pentru transplant. Aceste informații sunt furnizate prin intermediul cardului pacientului, care trebuie înmănat pacientului după tratament.

Limfom activ la nivelul SNC

Există o experiență limitată de utilizare a acestui medicament la pacienții cu limfom activ la nivelul SNC, definit ca metastaze cerebrale confirmate prin imagistică. Pacienții asimptomatici cu un maxim al bolii SNC-2 (definită ca leucocite <5/μl în lichidul spinal cerebral cu prezență de limfoblaști) fără modificări neurologice evidente clinic au fost tratați cu Aucatzyl, însă datele sunt limitate la această populație. Prin urmare, raportul beneficiu/risc pentru Aucatzyl nu a fost stabilit la aceste populații.

Boală concomitentă

Pacienții cu antecedente sau afecțiune activă a SNC sau cu funcție renală, hepatică, pulmonară sau cardiacă necorespunzătoare au fost excluși din studii. Este posibil ca acești pacienți să fie mai vulnerabili la consecințele reacțiilor adverse descrise mai jos și necesită o atenție specială.

Tratamentul anterior și terapia anti-CD19

Aucatzyl nu este recomandat dacă pacientul are boală cu statut CD19-negativ sau CD19 neconfirmat.

Urmărire pe termen lung

Este de așteptat ca pacienții să fie înscrși într-un studiu sau într-un registru de urmărire pe termen lung, pentru a înțelege mai bine siguranța și eficacitatea Aucatzyl pe termen lung.

Conținut de sodiu

Acest medicament conține 1 131 mg sodiu per doză țintă, echivalent cu 57% din doza maximă zilnică recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) de 2 g sodiu pentru un adult.

Conținut de potasiu

Acest medicament conține 39 mg potasiu per doză țintă, echivalent cu 1% din doza minimă zilnică recomandată de OMS de 3,51 g potasiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Utilizarea profilactică a corticosteroizilor sistemici poate interfera cu activitatea Aucatzyl. Prin urmare, nu se recomandă utilizarea profilactică a corticosteroizilor sistemici înainte de perfuzie (vezi pct. 4.2).

Administrarea de tocilizumab sau corticosteroizi pentru tratamentul SEC și ICANS nu a afectat rata sau amploarea expansiunii și a persistenței.

Vaccinuri vii

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virus viu în timpul tratamentului cu Aucatzyl sau ulterior nu a fost studiată. Ca măsură de precauție, vaccinarea cu vaccinuri care conțin virusuri vii nu este recomandată timp de cel puțin 6 săptămâni înainte de începerea chimioterapiei cu limfodepleție, în timpul tratamentului cu Aucatzyl și până la recuperarea imună după tratament.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Statusul sarcinii la femeile cu potențial fertil trebuie verificată înainte de inițierea tratamentului cu Aucatzyl. Aucatzyl nu este recomandat femeilor cu potențial fertil care nu utilizează metode contraceptive.

Consultați informațiile de prescriere pentru terapia de depleție limfocitară privind informații referitoare la necesitatea contracepției eficiente la pacienții cărora li se administrează chimioterapie de depleție limfocitară.

Nu există date suficiente privind expunerea pentru a furniza o recomandare privind durata contracepției după tratamentul cu Aucatzyl.

Sarcina

Datele provenite din utilizarea obecabtagenului autoleucel la femeile gravide sunt limitate. Nu s-au efectuat studii de toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării la animale cu Aucatzyl pentru a evalua dacă acesta poate provoca vătămarea fătului atunci când este administrat unei femei gravide (vezi pct. 5.3).

Nu se cunoaște dacă obecabtagenul autoleucel are potențialul de a fi transferat la făt. Pe baza mecanismului de acțiune, dacă celulele transduse traversează placenta, acestea pot cauza toxicitate fetală, inclusiv limfocitopenie cu celule B. Prin urmare, Aucatzyl nu este recomandat femeilor gravide. Femeile gravide trebuie să fie informate cu privire la potențialele riscuri pentru făt.

Sarcina după terapia cu Aucatzyl trebuie discutată cu medicul curant.

Trebuie luată în considerare evaluarea nivelurilor de imunoglobulină și de celule B la nou-născuții mamelor tratate cu Aucatzyl.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă celulele de obecabtagen autoleucel se excretă în laptele uman sau sunt transferate la copilul alăptat. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Femeile care alăptează trebuie informate de către medicul curant cu privire la riscul potențial pentru copilul alăptat.

Fertilitatea

Nu există date clinice privind efectul Aucatzyl asupra fertilității. Efectele asupra fertilității masculine și feminine nu au fost evaluate în studii la animale.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Aucatzyl are influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Din cauza potențialului de evenimente neurologice, inclusiv status mental modificat sau crize convulsive, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje grele sau potențial periculoase până la cel puțin 8 săptămâni după perfuzie sau până la remiterea evenimentului neurologic prin intervenția medicului curant.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse non- investigații de laborator de orice grad au inclus SEC (68,5%), infecții cu agent patogen nespecificat (44,9%), durere musculo-scheletică (31,5%), pirexie (29,1%), durere (27,6%), greață (26,0%), diaree (25,2%), cefalee (23,6%), oboseală (22,0%) și hemoragie (21,3%).

Cele mai frecvente reacții adverse non- investigații de laborator de gradul 3 sau mai mare au fost infecțiile cu agent patogen nespecificat (24,4%), neutropenia febrilă (23,6%), infecțiile virale (13,4%) și tulburările infecțioase bacteriene (11,0%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave de orice grad includ infecții - agent patogen nespecificat (20,5%), neutropenie febrilă (13,4%), ICANS (9,4%), SEC (7,9%), sepsis (7,9%) și pirexie (7,1%).

Cele mai frecvente modificări ale testelor de laborator de gradul 3 sau 4 au inclus neutropenie (98,4%), scădere a numărului de leucocite (97,6%), scădere a numărului de limfocite (95,3%), trombocitopenie (77,2%) și anemie (65,4%).

Chimioterapia de depleție limfocitară înainte de administrarea Aucatzyl contribuie, de asemenea, la valorile modificate ale testelor de laborator.

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Tabelul 4 sintetizează reacțiile adverse la un total de 127 de pacienți expuși la Aucatzyl în studiul de fază Ib și fază II FELIX. Aceste reacții sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe conform Dicționarului Medical pentru Activități de Reglementare și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$) și frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 4: Reacții adverse la medicament identificate cu Aucatzyl

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări		

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvență	Reacție adversă
	Foarte frecvente	Infecții – agent patogen nespecificat Tulburări infecțioase bacteriene COVID-19 Tulburări infecțioase virale, cu excepția COVID-19 Tulburări infecțioase fungice Sepsis
Tulburări hematologice și limfatice		
	Foarte frecvente	Neutropenie ^a Leucopenie ^a Limfopenie ^a Trombocitopenie ^a Anemie ^a Neutropenie febrilă Coagulopatie
Tulburări ale sistemului imunitar		
	Foarte frecvente	Sindrom de eliberare de citokine
	Frecvente	Hipogamaglobulinemie Limfocitopenie Boală grefă versus gazdă
Tulburări metabolice și de nutriție		
	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar
Tulburări psihice		
	Frecvente	Delir ^b
Tulburări ale sistemului nervos		
	Foarte frecvente	Cefalee Sindrom de neurotoxicitate asociată celulelor efectoare imune Encefalopatie ^c Amețeală
	Frecvente	Tremor
Tulburări cardiace		
	Foarte frecvente	Tahicardie
	Frecvente	Aritmie Insuficiență cardiacă Palpitații
Tulburări vasculare		
	Foarte frecvente	Hipotensiune arterială Hemoragie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
	Foarte frecvente	Tuse
Tulburări gastro-intestinale		
	Foarte frecvente	Greață Diaree Vărsături Durere abdominală Constipație
	Frecvente	Stomatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
	Foarte frecvente	Erupție cutanată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
	Foarte frecvente	Durere musculo-scheletică
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
	Foarte frecvente	Pirexie

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO)	Frecvență	Reacție adversă
		Durere Oboseală Edem
	Frecvente	Frisoane
Investigații diagnostice		
	Foarte frecvente	Creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei ^a Scădere în greutate Hiperferitinemie Creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei ^a
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		
	Frecvente	Reacție asociată perfuziei

^a Frecvența bazată pe parametrul de laborator de gradul 3 sau mai mare.

^b Delirul include agitație, delir, dezorientare, halucinație, iritabilitate.

^c Encefalopatia include afazie, tulburare cognitivă, stare de confuzie, nivel scăzut de conștiență, tulburări de atenție, dizartrie, disgrafie, encefalopatie, letargie, afectare a memoriei, modificări ale stării mentale, sindromul encefalopatiei posterioare reversibile, somnolență.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Sindrom de eliberare de citokine

SEC a fost raportat la 68,5% dintre pacienți, inclusiv SEC de gradul 3 la 2,4% dintre pacienți. Perioada mediană până la debutul SEC de orice grad a fost de 8 zile după prima perfuzie (interval: 1-23 zile) cu o durată mediană de 5 zile (interval: 1-21 zile).

În studiul FELIX, 80% dintre pacienții care au prezentat SEC au avut $\geq 5\%$ blaști în MO la momentul depleției limfocitare, 39% dintre pacienți prezentând $> 75\%$ blaști în MO. În rândul pacienților care au prezentat SEC, cele mai frecvente manifestări ale SEC au inclus febră (68,5%), hipotensiune arterială (25,2%) și hipoxie (11,8%).

Majoritatea pacienților au prezentat SEC după prima, dar înainte de a doua perfuzie cu Aucatzyl. Dintre cei 87 de pacienți care au prezentat SEC, la 64,3% SEC a apărut după prima, dar înainte de a doua perfuzie cu Aucatzyl, cu un timp median până la debut de 6 zile (interval: 3-9 zile). Timpul median până la debut după a doua perfuzie a fost de 2 zile (interval: 1-2 zile). Tratamentul principal pentru SEC a fost tocilizumab (75,9%), iar pacienților li s-au administrat și corticosteroizi (22,9%) și alte terapii anticitokine (13,8%), vezi pct. 4.4.

Limfohistiocitoză hemofagocitară (LHH)/sindrom de activare a macrofagelor (SAM)

LHH/SAM, inclusiv reacțiile severe și care pun viața în pericol, pot apărea după tratamentul cu Aucatzyl. LHH/SAM a fost raportat la 1,6% dintre pacienți și a inclus evenimente de gradul 3 și gradul 4, cu un moment de debut în ziua 22 și, respectiv, ziua 41. Un pacient a prezentat un eveniment ICANS concomitent după perfuzia cu Aucatzyl (vezi pct. 4.4).

Sindrom de neurotoxicitate asociată celulelor efectoare imune

ICANS a fost raportat la 29 de pacienți (22,8%). ICANS de grad ≥ 3 a apărut la 9 pacienți (7,1%) după tratamentul cu Aucatzyl. Un pacient (1,1%) a prezentat ICANS de gradul 4. Cele mai frecvente simptome au inclus stare de confuzie (9,4%) și tremor (4,7%).

În studiul FELIX, majoritatea pacienților care au prezentat ICANS (89,7%) și toți pacienții care au prezentat ICANS de grad ≥ 3 au avut $>5\%$ blaști în MO la momentul tratamentului de depleție limfocitară. Dintre pacienții care au prezentat ICANS de grad ≥ 3 , 5 pacienți au avut $>75\%$ blaști în MO.

Timpul median până la debut pentru evenimentele ICANS a fost de 12 zile (interval: 1-31 zile), cu o durată mediană de 8 zile (interval: 1-53 zile). Timpul median până la debut pentru evenimentele ICANS după prima perfuzie și înainte de a doua perfuzie a fost de 8 zile (interval: 1-10 zile) și 6,5 zile (interval: 2-22 zile) după a doua perfuzie. Debutul ICANS după a doua perfuzie a apărut la majoritatea pacienților (62,1%).

La douăzeci și patru de pacienți s-a administrat tratament pentru ICANS. Toți pacienții tratați au utilizat corticosteroizi în doze mari și 12 pacienți au utilizat antiepileptice în mod profilactic (vezi pct. 4.4).

Citopenie prelungită

În cadrul grupului de evaluare a siguranței (N=127), timpul median de la ziua perfuziei cu Aucatzyl până la recuperarea numărului de neutrofile la $\geq 0,5 \times 10^9/l$ și $\geq 1 \times 10^9/l$ (pe baza valorilor numerice de la selecție) a fost de 0,8 luni și, respectiv, 1,9 luni.

Citopeniile de grad ≥ 3 în luna 1 după perfuzie au fost observate la 68,5% dintre pacienți și au inclus neutropenie (57,5%) și trombocitopenie (52,0%). Citopeniile de gradul 3 sau mai mare în luna 3 după perfuzia cu Aucatzyl au fost observate la 21,3% dintre pacienți și au inclus neutropenie (13,4%) și trombocitopenie (13,4%) (vezi pct. 4.4).

Infecții

Infecțiile după perfuzia cu Aucatzyl (toate gradele) au apărut la 70,9% dintre pacienți. Infecțiile non-COVID-19 de gradul 3 sau 4 au apărut la 44,9% dintre pacienți, inclusiv infecțiile cu agenți patogeni nespecificați (24,4%), bacteriene (11,0%), sepsis (10,2%), virale (5,5%) și fungice (4,7%).

La 0,8% dintre pacienți s-au raportat infecții letale cu agenți patogeni nespecificați. Sepsisul letal s-a produs la 3,9% dintre pacienți.

Neutropenia febrilă de gradul 3 sau mai mare a fost observată la 23,6% dintre pacienți după perfuzia cu Aucatzyl și poate fi concomitentă cu SEC (vezi pct. 4.4).

Hipogamaglobulinemie

Hipogamaglobulinemia a fost raportată la 9,4% dintre pacienții tratați cu Aucatzyl, inclusiv 2 cazuri (1,6%) de hipogamaglobulinemie de gradul 3 (vezi pct. 4.4).

Imunogenitate

Imunogenitatea umorală a Aucatzyl a fost măsurată utilizând o analiză pentru detectarea anticorpilor anti-medicament împotriva Aucatzyl. În studiul FELIX, 8,7% dintre pacienți au avut un rezultat pozitiv la testul pentru anticorpi anti-CD19 CAR înainte de perfuzie. Anticorpii anti-CD19 CAR induși de tratament au fost detectați la 1,6% dintre pacienți. Nu există nicio dovadă că prezența anticorpilor anti-CD19 CAR preexistenți sau post-perfuzie afectează eficacitatea, siguranța, expansiunea inițială și persistența Aucatzyl.

Imunogenitatea celulară a Aucatzyl a fost măsurată folosind un test enzimo-imunospot pentru detectarea răspunsurilor celulelor T, măsurat prin producerea de gamma interferon (IFN- γ), pentru întreaga lungime a testului CAR anti-CD19. Numai 3,1% (3/96) dintre pacienți au avut rezultat pozitiv la citirea imunogenității celulare (IFN- γ) după perfuzie. Nu există nicio dovadă că imunogenitatea celulară afectează cinetica expansiunii inițiale și persistența Aucatzyl sau siguranța sau eficacitatea Aucatzyl.

Neoplazii secundare

Au existat cazuri în care s-au raportat următoarele efecte adverse după tratamentul cu alte medicamente cu celule T CAR, care pot apărea și după tratamentul cu Aucatzyl: neoplazie secundară cu etiologie la nivelul celulelor T.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

În timpul studiilor clinice, au fost observate cazuri de supradozaj la administrarea primei doze la 3,9% dintre pacienți. Toți cei 5 pacienți au avut o încărcare tumorală mare și trebuia să li se administreze o primă doză de 10×10^6 , dar li s-a administrat o doză mai mare între 68 și 103×10^6 celule T CAR. La pacienții care au prezentat supradozaj s-au observat SEC, ICANS și LHH, inclusiv evenimente severe. În caz de supradozaj suspectat, orice reacții adverse trebuie tratate în conformitate cu recomandările furnizate (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, celule antineoplazice și terapie genică, codul ATC: L01XL12.

Mecanism de acțiune

Obecabtagene autoleucel este o imunoterapie autologă, care constă din celulele T ale pacientului, concepută pentru a exprima un CAR care recunoaște celulele CD19 în țintă prin domeniul de legare al hibridomului CAT13.1E10 murin (CAT). Implicarea celulelor T CAR-pozitive anti-CD19 (CAT) cu celule CD19-exprimate în țintă, cum ar fi celulele canceroase și celulele B normale, duce la activarea celulelor T CAR-pozitive anti-CD19 (CAT) și semnalizarea în aval prin domeniul CD3-zeta. Proliferarea și persistența celulelor T CAR-pozitive anti-CD19 (CAT) după activare sunt îmbunătățite de prezența domeniului co-stimulator 4-1BB. Această legare la CD19 are ca rezultat activitatea antitumorală și distrugerea celulelor țintă care exprimă CD19.

Studiile demonstrează că obcabtagenul autoleucel are o rată ridicată de $3,1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ din domeniul său de legare CD19.

Efecte farmacodinamice

Nivelurile serice ale citokinelor, cum ar fi IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ și factorii de stimulare a coloniilor macrofage de granulocite au fost evaluate înainte și până la 3 luni după perfuzia cu obcabtagen autoleucel. Creșterea maximă a citokinelor plasmatice a fost observată în ziua 28 a perfuziei cu obcabtagen autoleucel, iar nivelurile au revenit la valoarea inițială până în luna 3.

Din cauza efectului în țintă al obcabtagenului autoleucel, se estimează o perioadă de aplazie a celulelor B.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța obecabtagenului autoleucel se bazează pe rezultatele studiului FELIX (număr CT UE 2024-512903-38-00), un studiu în regim deschis, multicentric, cu un singur braț, de fază Ib/II, efectuat cu obecabtagen autoleucel la pacienți adulți cu LLA B r/r.

Rezultatul primar al Cohortei IIA a fost rata de remisiune completă globală definită ca proporția de pacienți care obțin remisiunea completă (RC) sau remisiunea completă cu recuperare hematologică incompletă (RCi), evaluată de o Comisie Independentă de Analiză a Răspunsului (CIAR), iar rezultatele secundare au inclus durata remisiunii (DR), rata de remisiune completă (RCC) și proporția de pacienți care ating un răspuns negativ minim al bolii reziduale (BRM).

Pacienții din studiul pivot au fost adulți (≥ 18 ani) cu LLA B CD19+ r/r, prezență a $\geq 5\%$ blaști în MO la selecție și exprimare confirmată a CD19 după terapia cu blinatumomab. Statusul recidivat sau refractar a fost definit după cum urmează: boală refractară primară, prima recidivă după o remisiune care durează ≤ 12 luni, leucemie limfoblastică acută (LLA) r/r după 2 sau mai multe linii anterioare de terapie sistemică sau cel puțin LLA r/r la mai mult de 3 luni după TCSH alogen. Pacienții cu LLA cu cromozom Philadelphia pozitiv au fost eligibili dacă au fost intoleranți la sau au prezentat eșec la 2 linii terapeutice cu orice inhibitor al tirozin-kinazei (ITK) sau la o linie cu ITK de a doua generație sau dacă terapia cu ITK a fost contraindicată. Pacienții cu terapie țintită CD19 anterioară, diferită de blinatumomab, au fost excluși. Tratamentul a constat în chimioterapie de depleție limfocitară, urmată de administrarea de obecabtagen autoleucel ca perfuzie cu doză fracționată, cu o doză țintă totală de 410×10^6 celule T viabile CD19 CAR-pozitive (vezi pct. 4.2).

În Cohorta IIA pivot, la 113 pacienți s-a efectuat leucofereză (set cu leucofereză) și 94 (83,2%) de pacienți au fost tratați cu cel puțin o perfuzie de obecabtagen autoleucel (set cu perfuzie): 19 pacienți au întrerupt administrarea fără perfuzie din motive legate de deces (12 pacienți), reacție adversă (septicemie neutropenică asociată bolii subiacente [1 pacient]) și la decizia medicului (1 pacient). Cinci din 113 pacienți cu leucofereză (4,4%) nu au efectuat perfuzia cu obecabtagen autoleucel din cauza unor probleme legate de producție.

Vârsta mediană a celor 94 de pacienți la care s-a administrat perfuzia a fost de 50 de ani; printre ei, 83 de pacienți cu vârsta de 26 de ani și peste. Distribuția pe genuri a pacienților de sex masculin și feminin la care s-a administrat perfuzia cu obecabtagen autoleucel a fost egală, cu 47 de bărbați și 47 de femei. Șaptezeci de pacienți erau de rasă caucaziană (74,5%); 29 de pacienți (30,9%) erau de etnie hispanică sau latino-americană (Tabelul 5).

Optzeci și opt de pacienți (93,6%) au utilizat terapie complementară (de exemplu, chimioterapie, inotuzumab ozogamicină, ITK) între leucofereză și chimioterapia de depleție limfocitară pentru a controla încărcarea tumorală. Tuturor pacienților li s-a administrat obecabtagen autoleucel sub formă de perfuzie în ziua 1 și au fost spitalizați cel puțin până în ziua 10.

Tabelul 5: Caracteristici demografice și asociate bolii la intrarea în studiu pentru studiul FELIX (Cohorta IIA)

	Set cu perfuzie (N=94)	Set cu leucofereză (N=113)
Vârsta medie, intervalul (ani)	50 (20 – 81)	49 (20 – 81)
Categoria de vârstă (ani), n (%)		
≥ 18 ani și ≤ 25 ani	11 (11,7)	13 (11,5)
> 25 ani	83 (88,3)	100 (88,5)
Sex, n (M/F)	47 M/47 F	61 M/52 F
Rasă, n (%)		
Caucasiană	70 (74,5)	87 (77,0)
Status pozitiv pentru cromozomul Philadelphia (pozitiv BCR-ABL), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Linii de tratament anterioare mediane, n (interval)	2 (1 – 6)	2 (1 – 6)

	Set cu perfuzie (N=94)	Set cu leucofereză (N=113)
≥3 linii anterioare, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Refractari la ultima linie de tratament anterioară, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
TCSH anterior, n (%)	36 (38,3)	43 (38,1)
Blinatumomab anterior, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)
Inotuzumab anterior, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
% blasti în MO la depleția limfocitară, mediană (interval)	43,5 (0 – 100)	43,5 (0 – 100)
% blasti MO la depleția limfocitară, n (%)		
>75%	30 (31,9)	30 (26,5)
>20% până la 75%	27 (28,7)	27 (23,9)
5% până la 20%	14 (14,9)	14 (12,4)
<5%	23 (24,5)	23 (20,4)
Absent	0	19 (16,8)
Boală extramedulară la depleția limfocitară, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL = leucemie murină Abelson; BCR = regiune de grup cu punct de întrerupere; MO = măduvă osoasă; F = feminin; TCSH = transplant de celule stem hematopoietice; M = masculin.

Analiza primară a eficacității a fost evaluată la pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o perfuzie cu obecabtagen autoleucel (set cu perfuzie) în Cohorta IIA pivot a studiului FELIX (Tabelul 6). Dintre cei 94 de pacienți din setul perfuzat, doza mediană administrată a fost de 410×10^6 celule T viabile CD19 CAR-pozitive (interval: $10\text{--}480 \times 10^6$ celule T viabile CD19 CAR-pozitive). La optzeci și cinci de pacienți (90,4%) s-a administrat doza țintă totală de 410×10^6 celule T viabile CD19 CAR-pozitive. La șase pacienți (6,4%) s-a administrat numai prima doză, în principal din cauza reacțiilor adverse (3,2%), bolii progresive (1,1%), problemelor legate de fabricație (1,1%) și decesului (1,1%). Durata mediană de fabricație de la efectuarea leucoferezei până la certificarea medicamentului a fost de 20 de zile (interval: 17-43 de zile), iar durata mediană de la leucofereză până la perfuzia cu obecabtagen autoleucel a fost de 35,5 zile (interval: 25-92 de zile). Urmărirea mediană (durata de la prima perfuzie până la data limită de colectare a datelor de 07-feb-2024) a fost de 20,25 luni (interval: 13-30 luni).

Rata de rezultat secundar negativ pentru BMR în rândul subiecților cu rata globală de remisiune (RRG = RC sau RCi) a fost evaluată prin secvențierea de generație următoare, reacția în lanț a polimerazei și citometria în flux.

Tabelul 6: Analiza eficacității (Cohorta IIA)

	Set cu perfuzie (N=94)	Set cu leucofereză (N=113)
Rata de remisiune globală (RRG: RC + RCi)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)
Î 95% (%)	(66,7; 84,7)	(54,1; 72,6)
Remisiune completă (RC) în orice moment		
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
Î 95% (%)	(44,7; 65,6)	(39,2; 58,3)
Rată de rezultat negativ pentru BMR în rândul RC sau RCi (NGS/PCR/citometrie de flux)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
Î 95% (%)	(79,3; 95,1)	(79,3; 95,1)
Durata remisiunii (DR)		
N ^b	72	72
Mediana în luni ^c	14,06	14,06
Î 95% (interval în luni)	(8,18; NE)	(8,18; NE)

MO = măduvă osoasă; BOR = cel mai bun răspuns global post-perfuzie cu Aucatzyl; Î = interval de încredere; RC = remisiune completă; RCi = remisiune completă cu recuperare incompletă a numerelor

de celule; DR = durata remisiunii; FACS = sortare celulară activată de fluorescență; BMR = boală reziduală minimă; IRRC = Comisia independentă de evaluare a răspunsului; NE = neestimabil; NGS = secvențiere de generație următoare; RRG = rată de remisiune globală; PCR = reacție în lanț a polimerazei; SCT = transplant de celule stem.

- ^a Pacienți în remisiune conform IRRC cu BM cu rezultat negativ pentru BMR conform ClonoSEQ NGS/PCR/FACS la nivel central.
- ^b Pacienți care au obținut BOR al RC sau RCi.
- ^c Cu cenzurarea pentru SCT și alte noi terapii anticancer.

Dintre pacienții cu vârsta de 26 de ani și peste din setul în care s-a administrat perfuzia (N=83), RRO a fost de 78,3% (95% ÎI [interval de încredere]: 67,9, 86,6) cu o rată de remisie completă de 57,8% (95% ÎI: 46,5, 68,6). DR mediană a fost de 14,1 luni (95% ÎI: 8,1, NE [neestimabil]) la pacienții care au avut un răspuns.

Dintre pacienții cărora li s-a administrat doza totală recomandată de 410×10^6 celule T CAR-pozitive viabile, rata RRG a fost de 81,2%, cu o rată RC de 61,2%. DR mediană a fost de 14,1 luni (ÎI 95%: 8,2, NE) la pacienții care au răspuns. Pentru 9 pacienți (9,6%) cărora nu li s-a administrat doza țintă, inclusiv 6 pacienți cărora li s-a administrat numai prima doză, rata RRG a fost de 33,3%, cu o rată a RC de 0%. DR mediană a fost de 5,2 luni (ÎI 95%: NE, NE) la pacienții care au răspuns (RCi).

Pentru pacienții cărora li s-au administrat ambele doze (N=88; 93,6%), pacienții cărora li s-a administrat o primă doză mai mică de 10×10^6 celule ($>20\%$ blaști în MO, încărcătură crescută a bolii, N=56) au avut o RRG mai scăzută numeric (75,0%; ÎI 95%: 61,6, 85,6) decât pacienții cărora li s-a administrat o primă doză mai mare de 100×10^6 celule ($\leq 20\%$ blaști în MO, încărcătură scăzută a bolii, N=32) (87,5%; ÎI 95%: 71,0, 96,5). DR mediană a fost de 12,5 luni (ÎI 95%: 7,1, NE) la pacienții care au răspuns, cărora li s-a administrat o primă doză mai mică de 10×10^6 celule și de 14,2 luni (ÎI 95%: 10,7, NE) la pacienții care au răspuns, cărora li s-a administrat o primă doză mai mare de 100×10^6 celule.

Dintre pacienții care au prezentat recidivă înainte de începerea unor noi terapii anticancer, 46,4% au prezentat recidivă cu rezultat CD19-negativ, 10,7% au prezentat recidivă CD19-mixt, 42,9% au prezentat recidivă CD19-pozitiv.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Aucatzyl la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu LLA B. Vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți.

Aprobare condiționată

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Cinetică celulară

Farmacocinetica (FC) obecabtagenului autoleucel a fost evaluată la 94 de pacienți cu LLA B CD19+ r/r care cărora li s-a administrat o doză mediană de 410×10^6 celule T viabile CD19 CAR-pozitive (interval: $10\text{--}480 \times 10^6$ celule T viabile CD19 CAR-pozitive).

O extindere rapidă a avut loc după perfuzia primei doze la majoritatea pacienților și a continuat după a doua doză, cu timp median până la expansiunea maximă ($T_{\max}$) ziua 14 (interval: 2-55 zile).

Scăderea concentrațiilor T CAR a început la scurt timp după ziua 28 și a atins o concentrație stabilizată din luna 6; cu o persistență maximă observată la 27,7 luni.

În general, s-a observat un nivel ridicat de expansiune, indiferent de starea răspunsului (RC/RCi față de non-RC/non-RCi Tabelul). În total 84,6% (22/26) dintre pacienții cu remisiune continuă au prezentat persistență T CAR la ultima evaluare de laborator.

Tabelul 7: Rezumatul parametrilor FC în sângele periferic prin BOR (Cohorta IIA, set cu perfuzie)

Parametru metric	Cel mai bun răspuns general		General (N=94)
	RC/RCi (N=72)	Fără RC/RCi (N=22)	
$C_{\max}$ (copii/ μ g ADN)			
N	72	22	94
Media geometrică (Geo-CV%)	117 381 (206,0)	107 465 (832,7)	114 982 (287,6)
Interval (min - max)	2 120-478.000	129-600 000	129-600 000
$T_{\max}$ (zile)			
N	72	22	94
Mediană	14	17	14
Interval (min - max)	2-55	6-28	2-55
ASC _(0-28z) (copii/ μ g ADN*zile)			
N	68	14	82
Media geometrică (Geo-CV%)	1 089 908 (236,0)	1 404 899 (186,4)	1 138 188 (225,6)
Interval (min - max)	17 900-6 730 000	176 000-7 230 000	17 900-7 230 000

ASC_(0-28z) = aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp din ziua 0 până în ziua 28; BOR = cel mai bun răspuns general; $C_{\max}$ = concentrație plasmatică maximă; RC = remisie completă; RCi = remisie completă cu recuperarea incompletă a valorilor; ADN = acid dezoxiribonucleic; Geo-CV% = coeficient geometric de variație; FC = farmacocinetică; $T_{\max}$ = timpul până la concentrația maximă.

Pacienții cărora li s-a administrat o primă doză fracționată de 10×10^6 celule ($>20\%$ blaști) au demonstrat o expansiune mai mare a celulelor T CAR ($C_{\max}$ și ASC_{0-28z}), comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat o primă doză fracționată de 100×10^6 celule ($\leq 20\%$ blaști). În schimb, pacienții cu expansiune crescută au avut tendința să aibă rate mai mari de SEC și ICANS. Prin urmare, încărcarea tumorală crescută este principalul factor de risc pentru debutul SEC și al ICANS.

În studiul FELIX, greutatea corporală mediană a fost de 75,75 kg (interval: 42,6-230,6 kg). Profilul FC a fost comparabil între pacienții cu greutate corporală mai mică ($<75,75$ kg) și mai mare ($\geq 75,75$ kg).

Grupe speciale de pacienți

Sexul sau vârsta (sub 65 de ani, între 65 și 74 de ani și între 75 și 84 de ani) nu au avut un impact semnificativ asupra farmacocineticii Aucatzyl ($C_{\max}$, ASC_{0-28z} sau persistență).

Datele din populația neucăziană (Tabelul 5) sunt prea limitate pentru a trage concluzii privind impactul rasei asupra parametrilor FC.

Nu s-au efectuat studii cu Aucatzyl privind insuficiența hepatică și renală.

5.3 Date preclinice de siguranță

Aucatzyl conține celule T umane fabricate; prin urmare, nu există analize *in vitro* reprezentative, modele *ex vivo* sau modele *in vivo* care să poată aborda cu precizie caracteristicile toxicologice ale produsului uman. Prin urmare, nu s-au efectuat studiile toxicologice tradiționale utilizate pentru dezvoltarea medicamentelor.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate sau genotoxicitate cu Aucatzyl. Nu s-au efectuat studii pentru a evalua efectele Aucatzyl asupra fertilității, reproducerii și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Edetat disodic

Soluție salină tamponată cu fosfat (PBS): dihidrogenofosfat de potasiu, clorură de sodiu, fosfat disodic, clorură de potasiu, apă pentru preparate injectabile

Soluție de albumină umană

Dimetil sulfoxid (DMSO)

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

6 luni la ≤ -150 °C.

După decongelare: 1 oră la temperatura camerei.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Aucatzyl trebuie păstrat în faza de vapori a azotului lichid (≤ -150 °C) și trebuie să rămână congelat până când pacientul este pregătit pentru tratament, pentru a asigura disponibilitatea celulelor viabile pentru administrarea la pacient. Medicamentul decongelat nu trebuie recongelat. Medicamentul nu trebuie iradiat înainte sau în timpul utilizării, deoarece acest lucru poate duce la inactivarea medicamentului.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului și după decongelare medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului și echipamente speciale pentru utilizare, administrare sau implantare

Pungă(e) de perfuzie din acetat de vinil cu o eprubetă de umplere sigilată și 2 porturi de perforare disponibile, care conține dispersie celulară a câte 10–20 ml (pungi de 50 ml) sau 30–70 ml (pungi de 250 ml). Un regim de tratament individual include 3 sau mai multe pungi de perfuzie pentru doza totală de 410×10^6 celule T viabile CD19 CAR-pozitive. Fiecare pungă de perfuzie este ambalată individual într-un ambalaj suplimentar, într-o casetă metalică. Casetele metalice sunt ambalate într-un set de ambalare criogenic modular ModPak. Într-un singur ModPak pot încăpea până la 4 casete. Pentru a transporta numărul maxim de 7 casete, pot fi necesare două ModPak.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Medicamentul nu trebuie iradiat înainte sau în timpul utilizării, deoarece acest lucru poate duce la inactivarea acestuia.

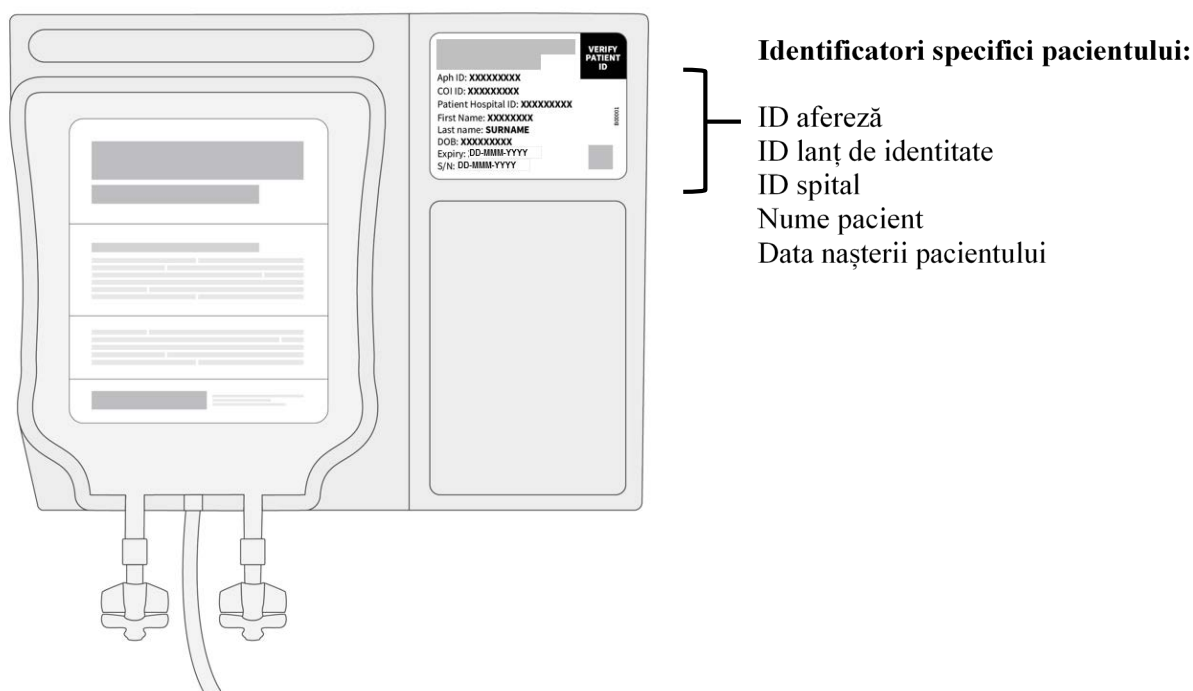
Primirea și păstrarea Aucatzyl

- Aucatzyl este furnizat în faza de vapori a unui recipient de transport criogenic cu azot lichid (≤ -150 °C).
- Confirmați identitatea pacientului. Deschideți cutia de expediere criogenică, recuperați RfIC și caseta(ele) metalică(e). Deschideți caseta(ele) metalică(e) pentru a recupera pungile de perfuzie în supraambalajul lor transparent. Identitatea pacientului trebuie să corespundă identificatorilor

pacientului de pe Aucatzyl RfIC, aflat în cutia de transport criogenică și pe etichetele pungilor de perfuzie (consultați Figura 2).

- Timpul scurs în afara mediului cu azot lichid în fază de vapori trebuie păstrat la un minim absolut, pentru a evita decongelarea prematură a medicamentului (se recomandă să nu se depășească 90 de secunde).
- Atunci când identitatea pacientului nu corespunde cu RfIC sau cu eticheta: Nu perfuzați medicamentul. Contactați Autolus la 00800 0825 0829 dacă există discrepanțe între etichete și identificatorii pacientului.
- Păstrați punga(ile) de perfuzie în caseta(ele) metalică(e), transferați Aucatzyl în azot lichid în fază de vapori cu acces controlat la fața locului pentru păstrare $\leq -150^{\circ}\text{C}$ (până când este gata pentru transfer, decongelare și perfuzare).

Figura 2: Identificatori specifici pacientului



Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Aucatzyl trebuie transportat în centrul de tratament în recipiente închise, care nu se pot sparge și etanșe la scurgeri.

Acest medicament conține celule umane din sânge modificate genetic. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Aucatzyl trebuie să ia măsurile adecvate de precauție (să poarte mănuși, îmbrăcăminte protectoare și protecție oculară) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

Planificarea înainte de pregătirea Aucatzyl

RfIC specific lotului pacientului și Calendarul de planificare a dozelor vor fi furnizate în criorecipientul de transport

Confirmați că identificatorii pacientului de pe RfIC și pungile de perfuzie corespund (consultați Figura 2).

1. Asigurați-vă că sunt disponibile rezultatele evaluării MO a pacientului (vezi pct. 4.2, Evaluarea măduvei osoase).
2. Calendarul de planificare a dozei de Aucatzyl, furnizat împreună cu RfIC, ajută la stabilirea regimului de administrare a dozelor adecvate în ziua 1 (3 zile ± 1 zi) după finalizarea

chimioterapiei de depleție limfocitară) și ziua 10 (± 2 zile). Înregistrați următoarele informații în Calendarul de planificare a administrării dozelor:

- a. Procentul de blăști din evaluarea MO a pacientului.
 - b. Numărul (numerele) de serie al pungii Aucatzyl; numărul de tipuri de pungă necesar pentru fiecare doză; și volumul specificat pentru administrare prin seringă (pentru doză 10×10^6) transcris din RfIC.
3. Completarea Calendarului de planificare a dozei de Aucatzyl va ghida medicul curant cu privire la numărul de pungi și doza respectivă necesară, precum și pregătirea Aucatzyl pentru doza din ziua 1 și ziua 10 (± 2 zile), consultați Figura 1.

Transferați și decongelați înainte de perfuzie

- Folosind Calendarul de planificare a dozelor completat pentru îndrumare, transferați NUMAI caseta(ele)/punga(ile) de perfuzie necesară(e) pentru ziua de administrare a dozei stabilită, de la depozitarea la fața locului în azot lichid în fază de vapori către un vas de transfer corespunzător (adică un criorecipient de transport cu azot lichid în fază de vapori, menținând temperatura ≤ -150 °C) pentru transportul la locația de decongelare a pungii.
- Transferați caseta (casetele) necesară (necesare) una câte una, confirmând numerele de serie ale pungii Aucatzyl și identificatorii pacientului pe fiecare etichetă a pungii de perfuzie (consultați Figura 2).
- Timpul scurs în afara mediului cu azot lichid în fază de vapori trebuie păstrat la un minim absolut, pentru a evita decongelarea prematură a medicamentului (se recomandă să nu se depășească 90 de secunde).
- Dacă au fost necesare mai multe pungi de perfuzie într-o anumită zi de tratament, decongelați fiecare pungă de perfuzie pe rând; Nu scoateți pungile ulterioare din depozitul de azot lichid în fază de vapori (≤ -150 °C) până la finalizarea perfuzării pungii anterioare.
- Lăsați punga de perfuzie Aucatzyl în ambalajul său suplimentar, decongelați la 37 °C folosind o baie de apă sau un dispozitiv de decongelare, până când nu mai rămân aglutinări vizibile în punga de perfuzie. Fiecare pungă trebuie masată ușor, până când celulele s-au decongelat. Decongelarea fiecărei pungii de perfuzie durează între 2 și 8 minute. Scoateți dispozitivul din baia de apă sau decongelați-l imediat după terminarea decongelării. Scoateți cu grijă punga de perfuzie din ambalaj, având grijă să evitați deteriorarea pungii și a porturilor.
- Amestecați ușor conținutul pungii pentru a dispersa aglutinările de material celular și a-l administra imediat pacientului.
- Nu recongelați și nu păstrați la frigider medicamentul decongelat.

Măsurile de luat în caz de expunere accidentală

În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Aucatzyl trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Aucatzyl (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1951/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Autolus Limited
(The Nucleus)
Marshgate
Stevenage SG1 1FR
Regatul Unit

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca

urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

Elemente cheie:

Disponibilitatea tocilizumabului și calificarea centrului

DAPP se va asigura că spitalele și centrele asociate care eliberează Aucatzyl sunt calificate în conformitate cu programul de distribuție controlată convenit prin:

- Asigurarea accesului imediat la tocilizumab per pacient, la centru, înainte de perfuzia cu Aucatzyl. În cazurile excepționale în care tocilizumabul nu este disponibil, centrul de tratament trebuie să aibă acces la măsuri alternative adecvate în loc de tocilizumab pentru a trata SEC.
- Asigurarea faptului că profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) implicați în tratamentul unui pacient au finalizat programul educațional.

Instrumente de consiliere educațională/de siguranță

Înainte de lansarea Aucatzyl în fiecare stat membru, DAPP trebuie să convină împreună cu autoritatea națională competentă asupra conținutului și formatului materialelor educaționale.

Ghidul profesionistului din domeniul sănătății

DAPP se va asigura că în fiecare stat membru în care se comercializează Aucatzyl, toți PDS despre care se estimează că vor prescrie, elibera și administra Aucatzyl vor primi un document orientativ pentru:

- monitorizarea și gestionarea SEC și a semnelor și simptomelor neurologice
- monitorizarea și gestionarea ICANS
- asigurarea faptului că reacțiile adverse grave care sugerează SEC sau ICANS sunt raportate în mod adecvat și corespunzător
- asigurarea faptului că există un acces imediat pe parcursul a douăzeci și patru de ore la tocilizumab, un inhibitor al receptorului IL-6, înainte de perfuzia cu Aucatzyl. În cazurile excepționale în care tocilizumabul nu este disponibil, centrul de tratament trebuie să aibă acces la măsuri alternative adecvate în loc de tocilizumab pentru a trata SEC
- furnizarea de informații despre riscul de supradozaj și erori de medicație
- furnizarea de informații despre riscul de neoplazie secundară cu etiologie la nivelul celulelor T
- oferirea de informații despre siguranță și eficacitate din studiile de urmărire pe termen lung și importanța contribuției la astfel de studii

Cardul pacientului

Pentru a informa și explica pacienților:

- riscurile de SEC și ICANS asociate cu Aucatzyl
- necesitatea de a raporta imediat simptomele către medicul curant
- nevoia de a rămâne în apropierea locului (pe o rază de 2 ore de deplasare) în care s-a administrat Aucatzyl, timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzia cu Aucatzyl
- că pacientul nu poate dona organe sau sânge
- nevoia de a purta în permanență Cardul pacientului

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a caracteriza mai bine siguranța și eficacitatea pe termen lung a Aucatzyl la pacienții adulți cu leucemie limfoblastică acută cu precursori de celule B, recidivantă sau refractară, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu de urmărire pe termen lung la pacienții tratați anterior cu obecabtagene autoleucel, în conformitate cu un protocol convenit.	30 iunie 2039
Studiu de siguranță post-autorizare neintervențional: Pentru a caracteriza mai bine siguranța și eficacitatea pe termen lung a Aucatzyl la pacienții adulți cu leucemie limfoblastică acută cu precursori de celule B, recidivantă sau refractară, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu prospectiv bazat pe date dintr-un registru.	30 iunie 2045

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța pe termen lung a Aucatzyl la pacienții adulți cu leucemie limfoblastică acută cu precursori ai celulelor B, recidivantă sau refractară, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte rezultatele finale ale studiului clinic FELIX, un studiu deschis, cu un singur braț, de fază Ib/II, privind obecabtagene autoleucel la pacienții adulți cu leucemie limfoblastică acută cu precursori ai celulelor B, recidivantă sau refractară.	30 iunie 2029
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Aucatzyl la pacienții adulți cu leucemie limfoblastică acută cu precursori de celule B, recidivantă sau refractară, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte rezultatele unui studiu prospectiv, neintervențional, care investighează eficacitatea și siguranța pe baza datelor din același registru utilizat pentru a caracteriza siguranța și eficacitatea pe termen lung a Aucatzyl, în conformitate cu un protocol convenit.	31 iulie 2030

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

ETICHETĂ MODPAK

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aucatzyl 410 × 10⁶ dispersie celulară perfuzabilă
obecabtagen autoleucel (celule T viabile CAR+)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Celule T umane autologe îmbogățite transduse *ex vivo* cu un vector lentiviral pentru a exprima un receptor chimeric de antigen (CAR) anti-CD19.

Acest medicament conține celule de origine umană.

Conține: 410×10⁶ celule T viabile CAR+ la o concentrație dependentă de lot.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: edetat disodic, dihidrogenofosfat de potasiu, clorură de sodiu, fosfat disodic, clorură de potasiu, apă pentru preparate injectabile, dimetil sulfoxid, soluție de albumină umană. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă

Doza țintă poate fi furnizată într-unul sau două ModPaks. Fiecare ModPak poate conține până la 4 casete cu pungi de configurații diferite.

Pachet 1/1.

Pachet 1/2.

Pachet 2/2.

Citiți Certificatul de eliberare pentru perfuzie înainte de utilizare.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Citiți Certificatul de eliberare pentru perfuzie înainte de utilizare.

Consultați Calendarul de planificare a administrării dozelor pentru îndrumări privind regimul de administrare adecvat specific pacientului.

Administrare intravenoasă.

STOP Verificați ID-ul pacientului.

NU utilizați un filtru de depleție leucocitară.

NU iradiați.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Expediați și depozitați în azot lichid în faza de vapori ≤ -150 °C. A se utiliza în decurs de 1 oră după decongelare. A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule umane. Medicamentele neutilizate sau deșeurile trebuie eliminate în conformitate cu liniile directoare locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale derivate de la om.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1951/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

ID Aph:
COI ID:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

19. INFORMAȚII DESPRE LANȚUL DE APROVIZIONARE
--

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

RECIPIENT EXTERIOR (CASETĂ)

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aucatzyl 410×10^6 dispersie celulară perfuzabilă
obecabtagen autoleucel (celule T viabile CAR+)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Celule T umane autologe îmbogățite transduse *ex vivo* cu un vector lentiviral pentru a exprima un receptor chimeric de antigen (CAR) anti-CD19.

Acest medicament conține celule de origine umană.

Conține:

$\leq 100 \times 10^6$ celule T viabile CAR+ la o concentrație dependentă de lot.

100×10^6 celule T viabile CAR+ la o concentrație dependentă de lot.

$\leq 300 \times 10^6$ celule T viabile CAR+ la o concentrație dependentă de lot.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: edetat disodic, dihidrogenofosfat de potasiu, clorură de sodiu, fosfat disodic, clorură de potasiu, apă pentru preparate injectabile, dimetil sulfoxid, soluție de albumină umană. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie perfuzabilă.

Configurație pungă 10×10^6 .
10 ml per pungă.

Configurație pungă 100×10^6 .
10-20 ml per pungă.

Doza poate fi suspensionată în una sau mai multe pungi de perfuzie.

Configurație pungă 100×10^6 .
30-70 ml per pungă.

Configurație pungă 300×10^6 .
30-70 ml per pungă.

Doza poate fi suspensionată în una sau mai multe pungi de perfuzie.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Extrageți volumul specificat cu seringă (configurație pungă 10×10^6)

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Citiți Certificatul de eliberare pentru perfuzie înainte de utilizare.

Consultați Calendarul de planificare a administrării dozelor pentru îndrumări privind regimul de administrare adecvat specific pacientului.

Administrare intravenoasă.

STOP Verificați ID-ul pacientului.

NU utilizați un filtru de depleție leucocitară.

NU iradiați.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Numai pentru utilizare autologă.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Expediați și depozitați în azot lichid în faza de vapori ≤ -150 °C. A se utiliza în decurs de 1 oră după decongelare. A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule umane. Medicamentele neutilizate sau deșeurile trebuie eliminate în conformitate cu liniile directe locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale derivate de la om.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1951/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

ID Aph:
COI ID:
ID spital:

Primul:
Ultimul:
Data nașterii:
N/S:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PUNGĂ DE PERFUZIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Aucatzyl 410×10^6 dispersie celulară perfuzabilă
obecabtagen autoleucel (celule T viabile CAR+)
Administrare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Extrageți volumul specificat cu seringă (configurație pungă 10×10^6)

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Citiți Certificatul de eliberare pentru perfuzie înainte de utilizare.
NU utilizați un filtru de depleție leucocitară.
NU iradiați.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

ID Aph:
COI ID:
ID spital:
Primul:
Ultimul:
Data nașterii:
N/S:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Configurație pungă 10×10^6 .
10 ml per pungă.
Conține: $\leq 100 \times 10^6$ celule T viabile CAR+.

Configurație pungă 100×10^6 .
10-20 ml per pungă.
Conține: $\leq 100 \times 10^6$ celule T viabile CAR+.
Doza poate fi suspensionată în una sau mai multe pungi de perfuzie.

Configurație pungă 100×10^6 .
30-70 ml per pungă.
Conține: 100×10^6 celule T viabile CAR+.

Configurație pungă 300×10^6 .

30-70 ml per pungă.

Conține: $\leq 300 \times 10^6$ celule T viabile CAR+.

Doza poate fi suspensionată în una sau mai multe pungi de perfuzie.

6. ALTE INFORMAȚII

STOP Verificați ID-ul pacientului.

Numai pentru utilizare autologă.

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE CERTIFICAT DE ELIBERARE PENTRU PERFUZIE (CePI) INCLUS ÎN FIECARE LIVRARE PENTRU UN PACIENT

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aucatzyl 410×10^6 dispersie celulară perfuzabilă
obecabtagen autoleucel (celule T viabile CAR+)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Celule T umane autologe îmbogățite transduse *ex vivo* cu un vector lentiviral pentru a exprima un receptor chimeric de antigen (CAR) anti-CD19.

3. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ ȘI DOZA DE MEDICAMENT

Doză țintă	410×10^6 celule T viabile CD19 CAR-pozitive
-------------------	--

Configurație pungă: 10×10^6 celule T viabile CD19 CAR-pozitive (pungă albastră)		
Număr de serie pungă DP		
Numărul de pungi pentru doza de 10×10^6	1	Pungă
Volum per pungă	10	ml
Număr de celule T viabile CD19 CAR-pozitive în pungă		$\times 10^6$
Volum de administrat cu seringă pentru administrare 10×10^6 celule T viabile CD19 CAR-pozitive		ml

Configurație pungă: 100×10^6 celule T viabile CD19 CAR-pozitive (pungă portocalie)		
Număr (numere) de serie pungă DP		
Numărul de pungi necesare pentru doza de 100×10^6		Pungă(i)
Volum per pungă		ml
Numărul de celule T viabile CD19 CAR-pozitive în fiecare pungă		$\times 10^6$
Volum de administrat prin perfuzie	Întreaga pungă(i)	

Configurație pungă: 300×10^6 celule T viabile CD19 CAR-pozitive (pungă roșie)		
Număr (numere) de serie pungă DP		
Numărul de pungi necesare pentru doza de 300×10^6		Pungă(i)
Volum per pungă		ml
Numărul de celule T viabile CD19 CAR-pozitive în fiecare pungă		$\times 10^6$
Volum de administrat prin perfuzie	Întreaga pungă(i)	

4. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare intravenoasă.

STOP Verificați ID-ul pacientului.

NU utilizați un filtru de depleție leucocitară.

NU iradiați.

Consultați Calendarul de planificare a administrării dozelor pentru îndrumări privind regimul de administrare adecvat specific pacientului.

5. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

Păstrați acest document și țineți-l la îndemână în momentul pregătirii pentru administrare Aucatzyl.

Numai pentru utilizare autologă.

Pentru orice întrebare urgentă, contactați Autolus Patient Scheduling la 00800 0825 0829

6. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Expediați și depozitați în nitrogen lichid în fază de vapori ($\leq -150^{\circ}\text{C}$).

A se utiliza în decurs de 1 oră după decongelare.

A nu se păstra la frigider sau recongela medicamentul decongelat.

7. DATA DE EXPIRARE

Data expirării medicamentului:

8. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine umane. Medicamentul neutilizat sau deșeurile provenite din medicament trebuie eliminate în conformitate cu recomandările locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

9. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

ID lanț de identitate (COI): CHG2344

Cod european unic:

Identificator afereză:

ID spital pacient

Prenumele pacientului:

Inițiala celui de-al doilea prenume al pacientului:

Numele de familie al pacientului:

Data nașterii:

10. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Autolus GmbH

Im Schwarzenbach 4

79576 Weil am Rhein

Germania

11. NUMĂRUL (NUMERELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EU/1/25/1951/001

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Aucatzyl 410×10⁶ dispersie perfuzabilă de celule obecabtagen autoleucel (celule T viabile CAR+)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să vi se administreze acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Medicul dumneavoastră vă va da un card pentru pacient. Citiți-l cu atenție și respectați instrucțiunile pe care le conține.
- Arătați întotdeauna medicului sau asistentei medicale cardul pentru pacient la consultații sau dacă mergeți la spital.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Aucatzyl și pentru ce se utilizează.
2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat Aucatzyl.
3. Cum se administrează Aucatzyl.
4. Reacții adverse posibile.
5. Cum se păstrează Aucatzyl.
6. Conținutul ambalajului și alte informații.

1. Ce este Aucatzyl și pentru ce se utilizează

Aucatzyl este un produs de terapie genică care conține substanța activă obecabtagene autoleucel. Medicamentul este fabricat special pentru dumneavoastră, din propriile dumneavoastră celule T. Celulele T sunt un tip de celule albe din sânge care sunt importante pentru funcționarea corectă a sistemului dumneavoastră imunitar (sistemul de apărare al organismului).

Aucatzyl este un medicament pentru cancer utilizat la adulți cu vârsta de 26 de ani și peste pentru tratarea leucemiei limfoblastice acute cu celule B (LLA B), un tip de cancer al sângelui care afectează celulele albe din măduva osoasă, numite limfoblaști B. Se utilizează atunci când cancerul dumneavoastră a revenit (a recidivat) sau nu s-a ameliorat cu tratamentul anterior (refractor).

Substanța activă din Aucatzyl, obecabtagene autoleucel, conține propriile celule T ale pacientului, care au fost modificate genetic într-un laborator, astfel încât să producă o proteină numită receptor chimeric de antigen (CAR). CAR se poate atașa la o altă proteină de pe suprafața celulelor canceroase numite CD19. Atunci când unui pacient i se administrează o perfuzie (picurare) cu Aucatzyl, celulele T modificate se atașează la celulele canceroase și le omoară, ajutând astfel la îndepărtarea cancerului din organism.

Dacă aveți întrebări despre modul în care funcționează Aucatzyl sau de ce v-a fost prescris acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să vă fie administrat Aucatzyl

Nu trebuie să vi se administreze Aucatzyl

- Dacă sunteți alergic la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă credeți că ați putea fi alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări.
- Dacă nu vi se poate administra tratamentul numit chimioterapie de depleție limfocitară, care este utilizat pentru a reduce numărul de celule albe din sânge (vezi și pct. 3, Cum se administrează Aucatzyl).

Atenționări și precauții

Aucatzyl este produs din propriile dumneavoastră celule albe din sânge și trebuie administrat numai dumneavoastră (utilizare autologă).

Pacienții tratați cu Aucatzyl pot dezvolta noi tipuri de cancer. Au fost raportate cazuri de pacienți care au dezvoltat cancere ale celulelor T după tratamentul cu medicamente similare. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă prezentați orice umflături nou apărute la nivelul ganglionilor limfatici sau modificări ale pielii, cum ar fi erupții sau noduli noi.

Teste și verificări

Înainte de a vi se administra Aucatzyl

Medicul dumneavoastră va efectua verificări pentru a decide cum trebuie să vi se administreze Aucatzyl sau dacă aveți nevoie de medicamente suplimentare (vezi și pct. 3, Cum să utilizați Aucatzyl). Pe baza rezultatelor testelor, medicul dumneavoastră poate amâna sau modifica tratamentele planificate cu Aucatzyl.

Medicul dumneavoastră va efectua următoarele teste și verificări:

- Va verifica dacă aveți probleme pulmonare, cardiace, hepatice sau renale.
- Va căuta să detecteze semne de infecție; orice infecție va fi tratată înainte de a vi se administra Aucatzyl.
- Va verifica dacă ați efectuat un transplant de celule stem (o procedură în care măduva osoasă a unui pacient este înlocuită pentru a forma o nouă măduvă osoasă) în ultimele 3 luni, pentru a depista semnele și simptomele bolii grefă contra gazdă (GvHD). GvHD apare atunci când celulele transplantate vă atacă corpul, cauzând simptome precum erupții pe piele, greață, vărsături, diaree și scaune cu sânge.
- Verificați dacă aveți sau ați avut boli care afectează sistemul nervos central. Acestea includ afecțiuni precum epilepsia, accidentul vascular cerebral, leziunile cerebrale severe sau bolile mintale din ultimele 3 luni.
- Va verifica dacă cancerul dumneavoastră se agravează. Simptomele agravării cancerului dumneavoastră pot include febră, senzație de slăbiciune, sângerare a gingiilor și apariție de vânătăi.
- Va verifica dacă cancerul s-a răspândit la creier.
- Vă va verifica sângele pentru a vedea dacă conține acid uric și a determina câte celule canceroase aveți în sânge. Acest lucru va demonstra dacă este probabil să dezvoltați o afecțiune numită sindrom de liză tumorală. Este posibil să vi se administreze medicamente care să ajute la prevenirea acestei afecțiuni.
- Va verifica dacă există infecție cu hepatita B, hepatita C sau HIV. Este posibil să fie necesar să luați tratament pentru oricare dintre aceste infecții înainte de a vi se administra Aucatzyl.
- Va verifica dacă ați făcut un vaccin în ultimele 6 săptămâni sau dacă intenționați să faceți unul în următoarele câteva luni.

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra AUCATZYL dacă vi se aplică oricare dintre cele de mai sus sau dacă nu sunteți sigur(ă).

După ce vi s-a administrat AUCATZYL

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale sau solicitați imediat ajutor de urgență dacă prezentați oricare dintre următoarele:

- Febră și frisoane, tensiune arterială mică și nivel scăzut de oxigen în sânge, care pot cauza simptome precum bătăi rapide sau neregulate ale inimii și dificultăți la respirație. Acestea pot fi semne ale unei probleme grave numite sindrom de eliberare de citokine (SEC). Vezi pct. 4 pentru alte simptome ale SEC.
- Pierdere a conștienței sau nivel scăzut de conștiență, tremurături involuntare (tremor), crize convulsive, dificultăți de vorbire, vorbire neclară și dificultăți la înțelegerea vorbirii. Acestea pot fi semne ale unor probleme grave ale sistemului nervos, numite sindrom de neurotoxicitate asociată celulelor efectoare imune (ICANS).
- Senzație de căldură, febră, frisoane sau tremurături, dureri în gât sau ulcerații la nivelul gurii. Acestea pot fi semne ale unei infecții, care poate fi cauzată de numărul scăzut al celulelor albe numite neutrofile.
- Senzație de oboseală, slăbiciune și dificultăți la respirație. Acestea pot fi semne ale unui număr scăzut al celulelor roșii (anemie).
- Sângerare sau apariție de vânătăi cu ușurință. Acestea pot fi semne ale unor numere scăzute ale trombocitelor din sânge, componente care ajută la coagularea sângelui (trombocitopenie).

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

Pentru a reduce la minimum riscurile de mai sus, veți fi monitorizat pentru depistarea reacțiilor adverse zilnic timp de 14 zile după prima perfuzie. Medicul dumneavoastră va decide cât de des veți fi monitorizat după primele 14 zile și va continua monitorizarea timp de cel puțin 4 săptămâni ulterior. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă administreze medicamente suplimentare pentru controlul reacțiilor adverse, de exemplu, glucocorticosteroizi, tocilizumab și/sau antibiotice.

Medicul dumneavoastră vă va verifica periodic numărul de celule din sânge, deoarece numărul de celule din sânge poate scădea sau, dacă este deja scăzut, numărul de celule din sânge poate rămâne scăzut.

Rămâneți aproape (pe o rază de 2 ore de deplasare) de centrul de tratament unde vi s-a administrat AUCATZYL timp de cel puțin 4 săptămâni. Vezi pct. 3.

Vi se va cere să vă înrolați într-un studiu sau registru de urmărire pe termen lung, pentru a înțelege mai bine efectele pe termen lung ale AUCATZYL.

Nu donați sânge, organe, țesuturi sau celule pentru transplant.

Copii și adolescenți

AUCATZYL nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

AUCATZYL împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra AUCATZYL dacă:

- Luați orice medicamente care vă slăbesc sistemul imunitar, cum sunt corticosteroizii, deoarece aceste medicamente pot interfera cu efectul AUCATZYL.
- Ați efectuat anterior un tratament care țintește proteina CD19.

Vaccinări

Nu trebuie să vi se administreze anumite vaccinuri numite vaccinuri vii:

- În intervalul de 6 săptămâni anterior administrării regimului de chimioterapie pe termen scurt (numit chimioterapie de depleție limfocitară) pentru a vă pregăti organismul pentru AUCATZYL.
- În timpul tratamentului cu AUCATZYL.
- După tratament, în timp ce sistemul imunitar se recuperează.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă trebuie să vi se efectueze orice vaccinări.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Acest lucru este necesar deoarece nu se cunosc efectele AUCATZYL la gravide sau femei care alăptează și dacă medicamentul poate dăuna fătului sau copilului alăptat.

Vi se va efectua un test de sarcină înainte de inițierea tratamentului. AUCATZYL trebuie administrat numai dacă rezultatul arată că nu sunteți gravidă. Trebuie să utilizați măsuri de contracepție în timpul tratamentului cu AUCATZYL. Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă după tratamentul cu AUCATZYL, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea uneltelor și a utilajelor

Nu conduceți vehicule, nu folosiți unelte sau utilaje și nu luați parte la activități care necesită vigilență timp de cel puțin 8 săptămâni după perfuzie. AUCATZYL poate cauza probleme precum modificarea sau scăderea nivelului de conștiență, confuzie și convulsii (crize convulsive). Vezi pct. 4, Reacții adverse posibile.

AUCATZYL conține sodiu, potasiu și dimetil sulfoxid (DMSO)

Acest medicament conține 1 131 mg de sodiu (componenta principală a sării de gătit/de masă) în doza totală. Aceasta este echivalentul a 57% din aportul alimentar maxim zilnic recomandat de sodiu pentru un adult.

Acest medicament conține 39 mg potasiu per doză. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu funcție renală diminuată sau la pacienții care urmează o dietă cu conținut controlat de potasiu.

AUCATZYL conține și DMSO, care poate cauza reacții alergice severe.

3. Cum se administrează AUCATZYL

Furnizarea propriilor celule sanguine pentru a produce AUCATZYL

AUCATZYL este produs din propriile dumneavoastră celule albe din sânge.

- Medicul dumneavoastră vă va recolta sânge folosind un tub (cateter) introdus în venă.
- O parte dintre celulele dumneavoastră albe din sânge vor fi separate de sângele dumneavoastră, iar restul sângelui dumneavoastră va fi reintrodus în organismul dumneavoastră. Acest proces se numește „leucofereză” și poate dura între 3 și 6 ore.

- Celulele dumneavoastră albe sunt utilizate pentru a produce Aucatzyl, special pentru dumneavoastră. Acest lucru poate dura aproximativ 21 de zile.

Alte medicamente care vi se vor administra înainte de Aucatzyl

- Din ziua 6 până în ziua 3 înainte de a vi se administra Aucatzyl, vi se va administra un tip de tratament numit chimioterapie de depleție limfocitară. Acest lucru va permite celulelor T modificate din Aucatzyl să se multiplice în organismul dumneavoastră, după ce vi se administrează Aucatzyl. Este posibilă o întârziere a tratamentului cu Aucatzyl, în funcție de modul în care reacționați la chimioterapie.
- Este necesară o evaluare a măduvei osoase înainte de inițierea chimioterapiei de depleție limfocitară, pentru a determina cantitatea de Aucatzyl care urmează să fie administrată în prima și a doua perfuzie.
- Cu aproximativ 30 de minute înainte de a vi se administra Aucatzyl, vi se va administra paracetamol și difenhidramină (un medicament antialergic). Acest lucru ajută la prevenirea reacțiilor la perfuzie și a febrei.

Cum se administrează Aucatzyl

Aucatzyl vă va fi administrat într-un centru de tratament calificat, de către un medic cu experiență în utilizarea acestui medicament.

- Medicul dumneavoastră va verifica dacă Aucatzyl a fost preparat din sângele dumneavoastră, urmărind dacă informațiile de identificare a pacientului de pe punga de perfuzie Aucatzyl se corelează cu datele dumneavoastră.
- Aucatzyl se administrează prin perfuzie (picurare) într-o venă.
- Aucatzyl vă va fi administrat în 2 perfuzii, care sunt separate de un interval de aproximativ 9 zile, pentru a atinge doza țintă totală. Prima perfuzie nu va dura mai mult de 10 minute. Dacă observați orice reacții adverse, vă rugăm să informați imediat medicul dumneavoastră. A doua perfuzie va dura de obicei mai puțin de o oră.
- Cantitatea de Aucatzyl administrată în prima și a doua perfuzie va depinde de amploarea leucemiei dumneavoastră. Doza de obecabtagen autoleucel administrată în prima și a doua perfuzie este ajustată în funcție de severitatea leucemiei dumneavoastră. Cu toate acestea, doza țintă totală rămâne neschimbată, indiferent cât de avansată este leucemia dumneavoastră.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți îndoieli cu privire la modul în care vi se administrează Aucatzyl.

După administrarea primei doze de Aucatzyl

- Rămâneți aproape de centrul de tratament (pe o rază de 2 ore de deplasare), timp de cel puțin 4 săptămâni.
- Veți fi monitorizat zilnic timp de 14 zile după prima perfuzie, astfel încât medicul dumneavoastră să poată verifica dacă tratamentul funcționează și, dacă este necesar, să vă ajute în caz de orice reacții adverse, cum ar fi SEC, ICANS sau infecții (vezi pct. 2, Atenționări și precauții).
- Medicul dumneavoastră va evalua dacă a doua doză de Aucatzyl va fi administrată conform planificării. Dacă manifestați orice simptome grave, poate fi necesară întârzierea celei de-a doua doze sau poate fi necesară oprirea tratamentului. După a doua doză, trebuie să fiți monitorizat zilnic timp de 14 zile după perfuzie, pentru posibile reacții adverse, la fel ca în cazul primei perfuzii.

Dacă omiteți o programare

Dacă omiteți o programare, contactați medicul sau spitalul cât mai curând pentru a face altă programare.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Aucatzyl poate provoca reacții adverse care pot fi grave sau pot pune viața în pericol. **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse după perfuzia cu Aucatzyl:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Febră și frisoane, tensiune arterială mică, nivel scăzut de oxigen în sânge, care pot cauza simptome precum bătăi rapide sau neregulate ale inimii și dificultăți la respirație. Acestea pot fi semne ale unei probleme grave numite sindrom de eliberare de citokine (SEC). Alte simptome ale sindromului de eliberare de citokine sunt greața, vărsăturile, diareea, oboseala, durerile musculare, durerile articulare, umflarea, durerea de cap, insuficiența cardiacă, pulmonară și renală și afecțiunile hepatice.
- Pierdere a conștienței sau nivelul scăzut de conștiență, tremurături involuntare (tremor), crize convulsive, dificultăți de vorbire, vorbire neclară și dificultăți la înțelegerea vorbirii. Acestea pot fi semne ale unor probleme grave ale sistemului nervos, numite sindrom de neurotoxicitate asociată celulelor efectoare imune (ICANS).
- Senzație de căldură, febră, frisoane sau tremurături, ulcerații la nivelul gurii sau dureri în gât. Acestea pot fi semne de infecție.
- Senzație de oboseală, slăbiciune și dificultăți la respirație. Acestea pot fi semne ale numărului scăzut de celule roșii (anemie).
- Număr anormal de scăzut al neutrofilelor, un tip de celule albe din sânge (neutropenie), care poate crește riscul de infecție.
- Sângerare sau apariție de vânătăi cu ușurință. Acestea pot fi semne ale unor nemere scăzute ale trombocitelor, componente care ajută la coagularea sângelui (trombocitopenie).

Dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse de mai sus după ce vi s-a administrat Aucatzyl, **solicitați asistență medicală de urgență**.

Alte reacții adverse posibile

Alte reacții adverse sunt enumerate mai jos. Dacă aceste reacții adverse devin severe sau se agravează sau dacă vă îngrijorează ceva în legătură cu acestea, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- număr scăzut de celule albe din sânge (leucopenie)
- număr scăzut al limfocitelor, un tip de celule albe din sânge (limfopenie)
- neutropenie cu febră (neutropenie febrilă)
- senzație de rău (greață)
- constipație
- diaree
- durere de burtă (abdominală)
- vărsături
- durere de cap
- funcționare anormală a creierului (encefalopatie)
- amețeală
- febră (pirexie)

- bătăi rapide ale inimii (tahicardie)
- tensiune arterială mică (hipotensiune arterială)
- sângerare (hemoragie)
- durere
- oboseală (epuizare)
- umflare (edem)
- tuse
- scădere a poftei de mâncare
- durere articulară (durere musculo-scheletică)
- erupție pe piele
- infecție fungică
- scădere în greutate
- probleme de coagulare a sângelui (coagulopatie)
- valori crescute de feritină serică, o proteină care stochează fierul în organism (hiperferritinemie)
- creșterea valorilor enzimelor hepatice, observată la analizele de sânge

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- frisoane
- acumulare de celule albe care atacă organele, inclusiv măduva osoasă, ficatul și splina și distrugerea altor celule din sânge (limfocitoză hemofagocitară)
- niveluri scăzute de imunoglobuline (anticorpi) în sânge, ceea ce duce la un risc crescut de infecție (hipogammaglobulinemie)
- inflamație a mucoasei gurii (stomatită)
- bătăi neregulate ale inimii (aritmie)
- insuficiență a inimii (insuficiență cardiacă)
- reacție asociată perfuziei, inclusiv simptome precum febră, frisoane, erupție pe piele sau dificultăți la respirație
- tremurături necontrolate sau mișcări tremurătoare în una sau mai multe părți ale corpului (tremor)
- confuzie (delir)

A fost raportată dezvoltarea de noi tipuri de cancer, care debutează la nivelul celulelor T (neoplazie secundară cu origine la nivelul celulelor T) la pacienții care utilizează alte medicamente T CAR.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre reacțiile adverse enumerate mai sus. Dacă aceste reacții adverse devin severe sau se agravează sau dacă vă îngrijorează ceva în legătură cu acestea, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aucatzyl

Următoarele informații sunt destinate exclusiv medicilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta pungii de perfuzie după 'EXP'.

A se păstra și transporta congelat, în azot lichid în fază de vapori ≤ -150 °C. Nu decongelați medicamentul până când nu este gata de utilizare. Perioada de valabilitate după decongelare: 1 oră.

A nu se recongela.

Nu utilizați acest medicament dacă punga de perfuzie este deteriorată sau prezintă scurgeri.

Trebuie respectate liniile directe locale privind manipularea deșeurilor provenite din materiale de origine umană pentru medicamentele neutilizate sau deșeuri.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Aucatzyl

Substanța activă este obecabtagen autoleucel. Medicamentul este ambalat în 3 sau mai multe pungi de perfuzie, care conțin un volum total țintă de 410×10^6 celule T viabile anti-CD19 CAR-pozitive pentru a permite un regim cu doze fracționate.

Celelalte componente sunt edetat disodic, dimetilsulfoxid (DMSO), soluție de albumină umană și soluție salină tamponată cu fosfat (PBS), care constă din dihidrogenofosfat de potasiu, clorură de sodiu, fosfat disodic, clorură de potasiu și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2, Aucatzyl conține sodiu, potasiu și dimetil sulfoxid (DMSO)).

Acest medicament conține celule sanguine umane modificate genetic.

Cum arată Aucatzyl și conținutul ambalajului

Aucatzyl este o dispersie perfuzabilă incoloră până la galben pal, foarte opalescentă. Acesta este furnizat în 3 sau mai multe pungi de perfuzie ambalate individual într-un ambalaj suplimentar într-o casetă metalică. Casetele metalice sunt ambalate într-un ModPak, care este transportat într-un criorecipient de transport.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Germania

Tel: 00800 0825 0829 (număr gratuit, acest număr este valabil în toate statele UE)

Fabricant

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Germania

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”.

Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății (vezi pct. 6.6 din RCP):

Aucatzyl este destinat utilizării autologe.

Tratamentul constă dintr-o doză fracționată pentru perfuzie, care conține o dispersie de celule T viabile CD19 CAR-pozitive în 3 sau mai multe pungi de perfuzie.

Doza țintă de Aucatzyl este de 410×10^6 CD19 celule T viabile CAR-pozitive furnizate în 3 sau mai multe pungi de perfuzie.

Schema de tratament constă dintr-o doză perfuzabilă fracționată care se va administra în ziua 1 și ziua 10 (± 2 zile):

- Regimul de administrare a dozelor va fi determinat de încărcătura tumorală evaluată pe baza procentului de blaști din măduva osoasă (MO) dintr-o probă obținută în interval de 7 zile anterior inițierii depleției limfocitare (vezi pct. de mai jos - „Evaluarea măduvei osoase”).
- În plus, consultați Certificatul de eliberare a perfuziei (RfIC) și Calendarul de planificare a administrării dozelor pentru numărul efectiv de celule și volumele care trebuie perfuzate și pentru a selecta schema terapeutică corespunzătoare.

Confirmați disponibilitatea Aucatzyl înainte de a iniția regimul de chimioterapie de depleție limfocitară (vezi RCP pct. 4.4). Timpul de fabricație (timpul de la recepționarea leucoferezei până la certificarea medicamentului) este de aproximativ 20 (interval: 17-43) de zile.

Pacienții trebuie reevaluați clinic înainte de administrarea chimioterapiei de depleție limfocitară și a Aucatzyl, pentru a se asigura faptul că pacientul este eligibil pentru terapie.

Primirea și păstrarea Aucatzyl:

- Aucatzyl este furnizat direct laboratorului de terapie celulară asociat centrului de perfuzie în faza de vapori a unui criorecipient de transport cu azot lichid (≤ -150 °C).
- Identitatea pacientului trebuie să corespundă identificatorilor pacientului de pe eticheta Aucatzyl RfIC și a pungii de perfuzie.
- **Confirmați identitatea pacientului pe pungile de perfuzie cu identificatorii pacientului pe criorecipientul de transport**, vezi Figura 1. Contactați Autolus la 00800 0825 0829 dacă există discrepanțe între etichete și identificatorii pacientului.
- Păstrând punga(ile) de perfuzie în caseta(ele) metalică(e), transferați Aucatzyl în azot lichid în fază de vapori cu acces controlat la fața locului, în vederea depozitării ≤ -150 °C (până când este gata pentru decongelare și administrare).
- **Timpul scurs în afara mediului cu azot lichid în fază de vapori trebuie păstrat la un minim absolut, pentru a evita decongelarea prematură a medicamentului (se recomandă să nu se depășească 90 de secunde).**

Administrare

Urmați cu strictețe Instrucțiunile de administrare pentru a minimiza erorile de tratament.

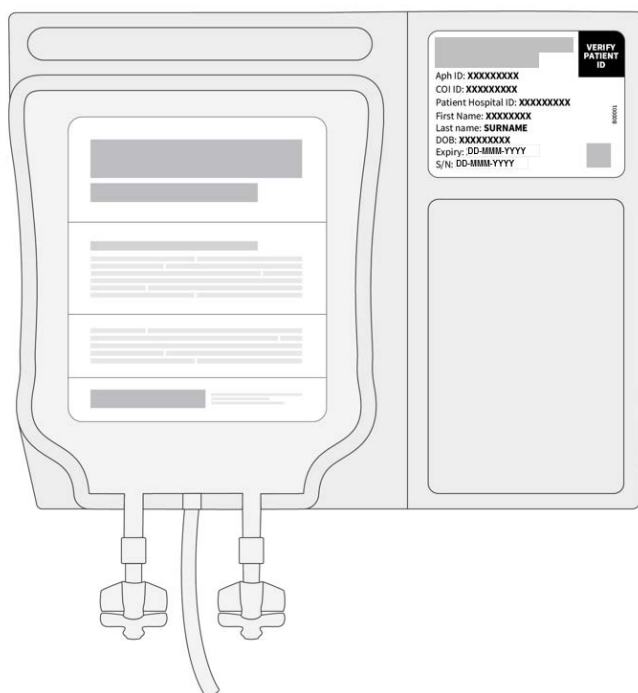
Aucatzyl este destinat exclusiv utilizării autologe. Identitatea pacientului trebuie să corespundă identificatorilor pacientului de pe punga de perfuzie Aucatzyl. Nu perfuzați Aucatzyl dacă informațiile de pe eticheta specifică pacientului nu se corelează cu pacientul vizat.

Pregătirea pacientului pentru perfuzia cu Aucatzyl

Evaluarea măduvei osoase

Trebuie să fie disponibilă o evaluare a MO dintr-o probă de biopsie și/sau de aspirat obținută în interval de 7 zile anterior inițierii chimioterapiei de depleție limfocitară. Evaluarea MO va fi utilizată pentru a determina schema de administrare a dozei de Aucatzyl: Regim cu încărcătură tumorală crescută dacă procentul de blaști este $>20\%$ sau Regim cu încărcătură tumorală scăzută dacă procentul de blaști este $\leq 20\%$, a se vedea Figura 2.

Figura 1: Identificatori specifici pacientului



Identificatori specifici pacientului:

- ID afereză
- ID lanț de identitate
- ID spital pacient
- Nume pacient
- Data nașterii pacientului

Dacă rezultatele evaluării MO sunt neconcludente:

- Repetați biopsia sau aspiratul (dar o singură dată). NOTĂ: O biopsie sau un aspirat repetat trebuie prelevat numai înainte de chimioterapia de depleție limfocitară.
- Dacă rezultatele rămân neconcludente, continuați cu regimul cu încărcătură tumorală crescută (adică administrarea dozei de 10×10^6 în ziua 1), conform regimului cu doză fracționată ajustată pentru încărcătura tumorală Aucatzyl.

Figura 2: Regimul de doze fracționate ajustat în funcție de încărcătura tumorală

Doze - Regim pentru încărcătură tumorală crescută
(Blaști în măduva osoasă $>20\%$ sau neconcludent)

Ziua 1	Ziua 10 (± 2 zile)
10×10^6 doză administrată prin <i>seringă</i> *	100×10^6 doză administrată prin <i>pungă de perfuzie</i> ⁺ și 300×10^6 doză administrată prin <i>pungă de perfuzie</i> ⁺

Doze - Regim pentru încărcătură tumorală scăzută (Blaști în măduva osoasă $\leq 20\%$)

Ziua 1		Ziua 10 (± 2 zile)
100×10^6 doză administrată prin <i>pungă de perfuzie</i> ⁺		10×10^6 doză administrată prin <i>seringă</i> [*] și 300×10^6 doză administrată prin <i>pungă de perfuzie</i> ⁺

* Consultați RfIC pentru volumul exact care trebuie administrat prin seringă. Configurația pungii cu celule T viabile CD19 10×10^6 CAR-pozitive conține, de regulă, o supraîncărcare și, prin urmare, este important să extrageți numai volumul specificat.

+ Dozele de 100×10^6 și 300×10^6 vor fi suspendate într-una sau mai multe pungi de perfuzie.

Terapie complementară

Terapia complementară poate fi luată în considerare în funcție de alegerea medicului care prescrie medicamentul înainte de perfuzie, pentru a reduce încărcătura tumorală sau a stabili boala.

Pretratament (chimioterapie de depleție limfocitară)

- Confirmați disponibilitatea Aucatzyl înainte de a iniția chimioterapia de depleție limfocitară. Timpul de fabricație (timpul de la recepționarea leucoferezei până la certificarea medicamentului) este de aproximativ 20 (interval: 17 - 43) de zile.
- Administrați regimul de chimioterapie de depleție limfocitară înainte de perfuzia cu Aucatzyl: fludarabină (FLU) 30 mg/m²/zi intravenos și ciclofosamidă (CY) 500 mg/m²/zi intravenos. FLU și CY vor fi administrate împreună timp de 2 zile și fludarabină în monoterapie în a treia și a patra zi (doza totală: FLU 120 mg/m²; CY 1 000 mg/m²). Pentru modificările dozei de ciclofosamidă și fludarabină, vezi Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ciclofosamidă și fludarabină.
- La pacienții cărora nu li s-a putut administra doza de Aucatzyl în ziua 1 conform planificării, poate fi luată în considerare repetarea tratamentului cu chimioterapie de depleție limfocitară, dacă există o întârziere a dozei de Aucatzyl mai mare de 10 zile. Chimioterapia de depleție limfocitară nu trebuie repetată după administrarea primei doze de Aucatzyl. Perfuzati Aucatzyl la 3 zile (± 1 zi) după finalizarea chimioterapiei de depleție limfocitară (ziua 1), permițând o perioadă de eliminare de minimum 48 de ore.

Tratamentul cu Aucatzyl trebuie întârziat la unele grupuri de pacienți cu risc. La pacienții cărora nu li s-a putut administra doza de Aucatzyl în ziua 1 conform planificării, poate fi luată în considerare repetarea tratamentului cu chimioterapie de depleție limfocitară, dacă există o întârziere a dozei de Aucatzyl mai mare de 10 zile. Poate fi necesară o întârziere la cea de-a doua doză fracționată pentru a gestiona toxicitățile.

Premedicație

- Pentru a minimiza riscul unei reacții la perfuzie, administrați premedicație cu paracetamol (1000 mg pe cale orală) și difenhidramină 12,5 până la 25 mg pe cale intravenoasă sau orală (sau medicamente echivalente) înainte de perfuzia cu Aucatzyl. Nu se recomandă utilizarea profilactică a corticosteroizilor sistemici.

Pregătirea Aucatzyl

Înainte de administrare, trebuie confirmat faptul că identitatea pacientului se corelează cu informațiile unice ale pacientului de pe punga de perfuzie Aucatzyl și RfIC prezentate în portalul de planificare Autolus; RfIC va fi furnizat și în criorecipientul de transport. Numărul total de pungi de perfuzie Aucatzyl care trebuie administrate trebuie, de asemenea, confirmat cu informațiile specifice pacientului pe RfIC.

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

În cadrul unității, Aucatzyl trebuie transportat în recipiente închise, care nu se pot sparge și etanșe la scurgeri.

Acest medicament conține celule umane din sânge modificate genetic. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Aucatzyl trebuie să ia măsurile adecvate de precauție (să poarte mănuși, îmbrăcăminte protectoare și protecție oculară) pentru a evita transmiterea potențială a bolilor infecțioase.

Pregătirea înainte de administrare

- Păstrați punga(ile) de perfuzie în caseta(ele) metalice și transferați Aucatzyl în azot lichid în faza de vapori cu acces controlat la fața locului, pentru depozitare $\leq -150^{\circ}\text{C}$ (până când este gata pentru decongelare și administrare).
- **Timpul scurs în afara mediului cu azot lichid în fază de vapori trebuie păstrat la un minim absolut, pentru a evita decongelarea prematură a medicamentului (se recomandă să nu se depășească 90 de secunde).**

Planificarea înainte de pregătirea Aucatzyl

RfIC specific lotului pacientului și Calendarul de planificare a dozelor vor fi furnizate în criorecipientul de transport și în Portalul de planificare.

Confirmați că identificatorii pacientului de pe RfIC și pungile de perfuzie corespund, Figura 1.

1. Asigurați-vă că sunt disponibile rezultatele evaluării MO a pacientului (vezi RCP pct. 4.2, Evaluarea măduvei osoase).

NOTĂ: Rezultatele evaluării blastilor din măduva pacientului vor fi utilizate pentru a selecta regimul de doze corespunzător: Regim de doze pentru încărcătură tumorală crescută dacă procentul de blasti este $>20\%$ sau Regim de doze pentru încărcătură tumorală neconcludentă sau redusă dacă procentul de blasti este $\leq 20\%$, vezi Figura 2.

2. Calendarul de planificare a dozei de Aucatzyl, furnizat împreună cu RfIC, ajută la stabilirea regimului de administrare a dozelor adecvate în ziua 1 (3 zile (± 1 zi) după finalizarea chimioterapiei de depleție limfocitară) și ziua 10 (± 2 zile). Înregistrați următoarele informații în Calendarul de planificare a administrării dozelor:
 - a. Procentul de blasti din evaluarea MO a pacientului.
 - b. Numărul (numerele) de serie al pungii Aucatzyl; numărul de tipuri de pungă necesar pentru fiecare doză; și volumul specificat pentru administrare prin seringă (pentru doza 10×10^6) transcris din RfIC.
3. Completarea Calendarului de planificare a dozei de Aucatzyl va ghida medicul curant cu privire la numărul de pungi și doza respectivă necesară, precum și pregătirea Aucatzyl pentru doza din ziua 1 și ziua 10 (± 2 zile). RfIC oferă mai multe informații și se află în interiorul capacului criotubului de transport.

Transfer și decongelare

- Folosind Calendarul de planificare a dozelor completat pentru îndrumare, transferați NUMAI caseta(ele)/punga(ile) de perfuzie necesară(e) pentru ziua stabilită de administrare a dozei, de la depozitarea la fața locului în azot lichid în fază de vapori către un vas de transfer corespunzător (adică un criorecipient de transport de azot lichid în fază de vapori, menținând temperatura $\leq -150^{\circ}\text{C}$) pentru transportul la locația de decongelare a pungii.
- Transferați casetele necesare una câte una, confirmând numerele de serie ale pungii Aucatzyl și identificatorii pacientului pe fiecare etichetă a pungii de perfuzie, vezi Figura 1.

- **Timpul scurs în afara mediului cu azot lichid în fază de vapori trebuie păstrat la un minim absolut, pentru a evita decongelarea prematură a medicamentului (se recomandă să nu se depășească 90 de secunde).**
- Dacă într-o anumită zi de administrare a dozei sunt necesare mai multe pungi de perfuzie, decongelați câte o pungă de perfuzie pe rând. NU îndepărtați pungile ulterioare din mediul de depozitare cu azot lichid în fază de vapori (≤ -150 °C) până la finalizarea perfuzării pungii anterioare.
- Lăsați punga de perfuzie Aucatzyl în ambalajul său suplimentar, decongelați la 37 °C folosind o baie de apă sau o metodă de decongelare uscată, până când nu mai rămân aglutinări vizibile în pungă. Fiecare pungă trebuie masată ușor, până când celulele s-au decongelat. Decongelarea fiecărei pungă de perfuzie durează între 2 și 8 minute. Scoateți dispozitivul din baia de apă sau decongelați-l imediat după terminarea decongelării. Scoateți cu grijă punga de perfuzie din ambalaj, având grijă să evitați deteriorarea pungii și a porturilor.
- Amestecați ușor conținutul pungii, pentru a dispersa aglutinările de material celular și a-l administra imediat pacientului.
- Nu recongelați și nu păstrați la frigider medicamentul decongelat.

Instrucțiuni privind perfuzia

Aucatzyl este destinat exclusiv utilizării autologe și intravenoase. Pentru premedicație și disponibilitatea tocilizumabului sau a terapiei alternative adecvate anti-IL-6 (de exemplu, siltuximab), vezi pct. 4.2 din RCP.

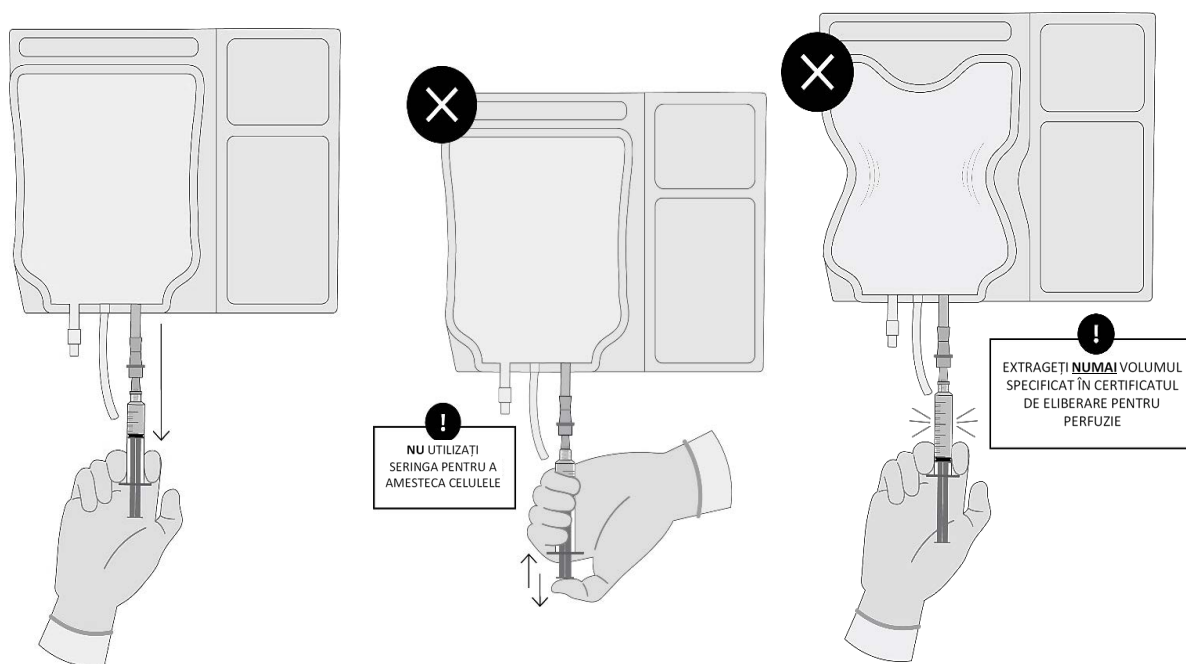
Identitatea pacientului trebuie să corespundă identificatorilor pacientului de pe Certificatul de eliberare pentru perfuzie Aucatzyl (RfIC) și punga de perfuzie.

Administrarea dozei pentru 10×10^6 celule T viabile CD19 CAR-pozitive (perfuzie pe bază de seringă)

Doza de celule de 10×10^6 trebuie administrată prin seringă, deoarece aceasta este singura modalitate de a administra volumul specificat în RfIC. Extragerea dozei de 10×10^6 celule în seringă trebuie efectuată după cum urmează:

- Pregătiți și administrați Aucatzyl folosind o tehnică aseptică.
- Amestecați ușor conținutul pungii, pentru a dispersa aglutinările de material celular.
- **Volumul care se va administra pentru doza de 10×10^6 este specificat pe RfIC.**
- Utilizați seringă cu cel mai mic vârf Luer Lock necesară (1, 3, 5 sau 10 ml), cu un vârf Luer-Lock de pungă **pentru a extrage volumul specificat pe RfIC.**
 - o NU utilizați un filtru de depleție leucocitară.
 - o NU utilizați seringă pentru a amesteca celulele, **vezi Figura 3.**

Figura 3: Ghid pentru perfuzia cu seringă pentru doza 10×10^6



- Amorsați tubulatura cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) înainte de perfuzie.
- După ce AUCATZYL a fost extras în seringă, verificați volumul și administrați sub formă de perfuzie intravenoasă (prin împingere lentă, aproximativ 0,5 ml/minut) printr-o linie venoasă centrală (sau o linie mare de acces venos periferic, adecvată pentru produsele obținute din sânge).
- Finalizați perfuzia la temperatura camerei în decurs de 60 de minute după decongelare și spălați tubulatura cu 60 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- Eliminați orice cantitate neutilizată de AUCATZYL (în conformitate cu liniile directe locale).

Administrarea dozei pentru 100×10^6 și/sau 300×10^6 celule T viabile CD19 CAR-pozitive

- Consultați RfIC și Calendarul de planificare a administrării dozelor pentru următoarele detalii:
 - o Volumul și numărul total de celule T viabile CD19 CAR-pozitive conținute în fiecare pungă de perfuzie.
 - o Doza care va fi administrată în ziua de administrare a dozei stabilită și numărul de pungi necesar pentru administrarea dozei de celule T viabile CD19 CAR-pozitive specificate.
 - o Dacă este necesară mai mult de o pungă, decongelați punga ulterioară după ce punga anterioară este administrată complet.
- Amorsați tubulatura cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) înainte de perfuzie.
- Administrați AUCATZYL printr-o perfuzie intravenoasă asistată de pompă gravitațională sau peristaltică, printr-o linie venoasă centrală (sau o linie mare de acces venos periferic, adecvată pentru produsele obținute din sânge).
 - o NU utilizați un filtru de depleție leucocitară.
 - o Trebuie aplicate tehnici aseptice atunci când se efectuează o puncție venoasă, perforarea porturilor și în cursul procesului de administrare a celulelor.
 - o Amestecați ușor conținutul pungii în timpul perfuziei cu AUCATZYL, pentru a dispersa aglutinările de celule.
 - o Perfuzăți întregul conținut al pungii de perfuzie AUCATZYL la temperatura camerei, în decurs de 60 de minute după decongelare, folosind o pompă gravitațională sau peristaltică. După perfuzarea întregului conținut al pungii de perfuzie, clătiți punga cu 30

- ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), apoi spălați linia tubulaturii cu 60 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%).
- O Repetați pașii 1-3 pentru orice pungi de perfuzie suplimentare necesare în ziua de administrare a dozei stabilite. **Nu** inițiați decongelarea pungii următoare până când perfuzia pungii anterioare nu s-a încheiat.

Monitorizare

- Pacienții trebuie monitorizați zilnic timp de 14 zile după prima perfuzie pentru depistarea semnelor și a simptomelor de SEC, ICANS și alte toxicități potențiale.
- Frecvența monitorizării după primele 14 zile trebuie efectuată la latitudinea medicului și trebuie continuată timp de cel puțin 4 săptămâni după perfuzie.
- Pacienții trebuie instruiți să rămână în imediata apropiere a centrului de tratament calificat (pe o rază de 2 ore de deplasare) timp de cel puțin 4 săptămâni după prima perfuzie.

Măsuri de luat în caz de expunere accidentală

În caz de expunere accidentală, trebuie respectate recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Aucatzyl trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

Precauții care trebuie luate pentru eliminarea medicamentului

Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Aucatzyl (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu recomandările locale privind manipularea materialelor de origine umană.

ANEXA IV

CONCLUZII PRIVIND ACORDAREA AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ PREZENTATE DE AGENȚIA EUROPEANĂ PENTRU MEDICAMENTE

Concluzii prezentate de Agenția Europeană pentru Medicamente privind:

- **Autorizația de punere pe piață prin aprobare condiționată**

În urma evaluării cererii, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc este favorabil și a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață prin aprobare condiționată, astfel cum se explică în continuare în Raportul public european de evaluare.