

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Aucatzyl 410×10^6 celic disperzija za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Zdravilo Aucatzyl (obekabtagen avtolevcel) je gensko spremenjeno zdravilo na osnovi avtolognih celic, ki vsebuje celice T, transducirane *ex vivo* z uporabo lentivirusnega vektorja, ki izraža himerni antigenski receptor (CAR) proti CD19, ki vsebuje mišji enoverižni variabilni fragment proti CD19, povezan s kostimulacijsko domeno 4-1BB in signalno domeno CD3-zeta.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Ena infuzijska vreča zdravila Aucatzyl za posameznega bolnika vsebuje obekabtagen avtolevcel v koncentraciji, odvisni od serije, viabilnih celic CAR-T. Zdravilo Aucatzyl vsebuje avtologne celice T, ki so gensko spremenjene tako, da izražajo CAR-pozitivne viabilne celice T proti CD19. Zdravilo je pakirano v 3 ali več infuzijskih vrečah, ki skupaj vsebujejo celično disperzijo za infundiranje skupnega priporočenega odmerka 410×10^6 CAR-pozitivnih viabilnih celic T, suspendiranih v raztopini krioprotektanta. Razpon odmerkov je od 308 do 513×10^6 CAR-pozitivnih viabilnih celic T.

Skupni volumen zdravljenja se razdeli v 3 ali več vreč variabilnega volumna, ki vsebujejo $(10 + 100 + 300) \times 10^6$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T, v skladu z odmerjanjem (glejte poglavje 4.2).

Kvantitativne informacije o zdravilu, vključno s številom infuzijskih vreč (glejte poglavje 6), ki jih je treba uporabiti, so navedene v certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC – Release for infusion certificate), nameščenem v pokrovu kriogenskega vsebnika, uporabljenega za prevoz zdravila.

Pomožna(-i/-e) snov(i) z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 7,5 % dimetilsulfoksida (DMSO), do 1131 mg natrija in 39 mg kalija na celotni odmerek (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za infundiranje

Brezbarvna do blede rumena, zelo opalescentna disperzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aucatzyl je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, starih 26 let ali več, z recidivno ali refraktarno (r/r) akutno limfoblastno levkemijo prekurzorjev celic B (B ALL).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Aucatzyl mora v kvalificiranem zdravstvenem centru uporabljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem hematoloških malignih obolenj ter je usposobljen za uporabo zdravila in obravnavo bolnikov, zdravljenih s tem zdravilom.

V primeru sindroma sproščanja citokinov (CRS – cytokine release syndrome) morata biti pred infundiranjem na voljo vsaj en odmerek tocilizumaba in oprema za nujno pomoč. Zdravstveni center mora imeti dostop do dodatnih odmerkov tocilizumaba v 24 urah (glejte poglavje 4.4). V izjemnih primerih, ko tocilizumab ni na voljo (npr. zaradi pomanjkanja, ki je navedeno v katalogu pomanjkanja Evropske agencije za zdravila), mora biti pred infuzijo namesto tocilizumaba na voljo ustrezna alternativna antiinterlevkinska (IL)-6 terapija (npr. siltuksimab) za zdravljenje CRS.

Odmerjanje

Zdravilo Aucatzyl je namenjeno samo za avtologno in intravensko uporabo (glejte poglavje 4.4).

Ciljni odmerek je 410×10^6 CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T (razpon: 308– 513×10^6 CAR-pozitivnih viabilnih celic T) v treh ali več infuzijskih vrečah.

Režim zdravljenja je sestavljen iz deljenega odmerka, ki se aplicira na 1. in 10. dan (± 2 dni). Režim odmerjanja bo določen na podlagi tumorskega bremena, ocenjenega z odstotkom blastov v kostnem mozgu (KM) iz vzorca, pridobljenega v 7 dneh pred začetkom limfodeplecije (slika 1).

Potrdilo o sprostitvi za infuzijo (RfIC) in načrtovalnik urnika odmerjanja (Priloga IIIA), ki ju najdete znotraj pokrova kriogenskega vsebnika za prevoz, je treba upoštevati za dejansko število celic in volumne, ki jih je treba infundirati, in za vodenje ustreznega režima odmerjanja.

Ocena kostnega mozga

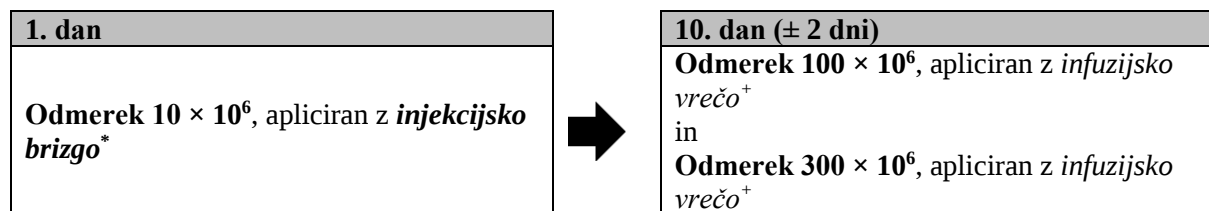
Ocena KM mora biti na voljo na podlagi biopsije in/ali aspirata, pridobljenega v 7 dneh pred začetkom limfodeplecijske kemoterapije. Ocena KM se uporabi za določitev režima odmerjanja zdravila Aucatzyl: Režim za veliko tumorsko breme, če je odstotek blastov $> 20\%$, ali režim za majhno tumorsko breme, če je odstotek blastov $\leq 20\%$ (glejte sliko 1).

Če rezultati ocene KM niso sklepčni, je treba biopsijo ali aspiracijo ponoviti (a le enkrat). Ponovna biopsija ali aspiracija se sme opraviti le pred limfodeplecijsko kemoterapijo.

Če rezultati niso sklepčni, je treba dati režim za veliko tumorsko breme (tj. aplikacija odmerka 10×10^6 na 1. dan v skladu s sliko 1).

Slika 1: Režim deljenega odmerka zdravila Aucatzyl, prilagojen na tumorsko breme

Režim odmerka za veliko tumorsko breme (Blasti v kostnem mozgu $> 20\%$ ali nesklepčni)



Režim odmerka za majhno tumorsko breme (blasti v kostnem mozgu $\leq 20\%$)

1. dan	10. dan (± 2 dni)
Odmerek 100×10^6 , apliciran z infuzijsko vrečo ⁺	Odmerek 10×10^6 , apliciran z injekcijsko brizgo * in Odmerek 300×10^6 , apliciran z infuzijsko vrečo ⁺

*Natančen volumen, ki ga je treba dati z brizgo, je naveden v RfIC. Vreča z 10×10^6 CD19 CAR-pozitivnimi viabilnimi celicami T vsebuje prebitek, zato je pomembno izvleči samo specificiran volumen.

⁺Odmerka 100×10^6 in 300×10^6 bosta suspendirana v eni ali več infuzijskih vrečah brez prebitka.

Premostitveno zdravljenje

Pred infuzijo se lahko razmisli o premostitvenem zdravljenju po izbiri zdravnika, da se zmanjša tumorsko breme ali stabilizira bolezen (glejte poglavje 5.1).

Predhodno zdravljenje (limfodeplecijska kemoterapija)

Režim limfodeplecijske kemoterapije je treba dati pred infundiranjem zdravila Aucatzyl: fludarabin (FLU) $30 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ intravensko in ciklofosamid (CY) $500 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ intravensko na -6. in -5. dan, čemur sledi fludarabin na -4. in -3. dan (skupni odmerek: FLU 120 mg/m^2 ; CY 1000 mg/m^2). Za spremembe odmerka ciklofosfamida in fludarabina glejte ustrezna povzetka glavnih značilnosti zdravila za ciklofosamid in fludarabin.

Ponovno zdravljenje z limfodeplecijsko kemoterapijo pri bolnikih, ki niso mogli prejeti odmerka zdravila Aucatzyl na 1. dan, kot je bilo načrtovano, pride v poštev, če je odmerek zdravila Aucatzyl odložen za več kot 10 dni. Limfodeplecijske kemoterapije po apliciranem prvem odmerku zdravila Aucatzyl ni dovoljeno ponoviti.

Zdravilo Aucatzyl se infundira 3 dni (± 1 dan) po dokončanju limfodeplecijske kemoterapije (1. dan), kar omogoči najmanj 48-urno izpiranje.

Zdravljenje z zdravilom Aucatzyl je treba pri nekaterih skupinah ogroženih bolnikov odložiti (glejte poglavje 4.4). Zaradi obvladovanja toksičnosti bo morda treba drugi deljeni odmerek odložiti.

Premedikacija

Za zmanjšanje tveganja reakcije, povezane z infuzijo, je bolnike približno 30 minut pred infundiranjem zdravila Aucatzyl priporočljivo premedicirati s paracetamolom (1000 mg peroralno) in difenhidraminom $12,5$ do 25 mg intravensko ali peroralno (ali enakovrednimi zdravili).

Profilaktična uporaba sistemskih kortikosteroidov ni priporočljiva.

Razlogi za odložitev zdravljenja

Zdravljenje z zdravilom Aucatzyl je treba preložiti, če se pojavijo resni neželeni učinki prejšnjih kemoterapij, če ima bolnik hudo sočasno okužbo ali aktivno bolezen presadka proti gostitelju. Če bolnik potrebuje dodatni kisik, se lahko zdravilo Aucatzyl infundira le, če je to primerno na podlagi ocene koristi in tveganja, ki jo opravi zdravnik, ki zdravljenje izvaja.

Razlogi za odložitev drugega deljenega odmerka

Po prvem deljenem odmerku bo morda treba odložiti odmerjanje ali prekiniti zdravljenje, da se obvladajo neželeni učinki, kot je opisano v Preglednici 1.

Preglednica 1: Odložitev ali prekinitev odmerjanja – navodila za zmanjšanje tveganja neželenih učinkov

Neželena reakcija	Stopnja ^a	Ukrepi
		Drugi deljeni odmerek 10. dan (± 2 dni)
Sindrom sproščanja citokinov (CRS) po prvem deljenem odmerku	2. stopnja	Razmislite o odložitvi infuzije zdravila Aucatzyl do 21. dne, da se CRS lahko izboljša na 1. stopnjo ali še bolj. Če CRS vztraja dlje kot 21 dni, drugega odmerka ne aplicirajte.
	≥ 3. stopnja	Zdravljenje prekinite.
Sindrom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS), po prvem deljenem odmerku (glejte poglavje 4.4)	1. stopnja	Razmislite o odložitvi infuzije zdravila Aucatzyl do 21. dne, da ICANS povsem izzveni. Če ICANS vztraja dlje kot 21 dni, drugega odmerka ne aplicirajte.
	≥ 2. stopnja	Zdravljenje prekinite.
Pljučne ali srčne toksičnosti po prvem deljenem odmerku ^{b, c}	≥ 3. stopnja	Zdravljenje prekinite.
Huda sočasna okužba med infundiranjem zdravila Aucatzyl (lahko vpliva na prvi in drugi odmerek) (glejte poglavje 4.4) ^b	≥ 3. stopnja	Razmislite o odložitvi infuzije zdravila Aucatzyl do 21. dne, dokler se huda sočasna okužba ne šteje za obvladano. Če se huda sočasna okužba nadaljuje po 21. dnevu, drugega odmerka ne aplicirajte.
Zahteva po dodatnem kisiku (lahko vpliva na prvi ali drugi odmerek) ^{b, c}	≥ 3. stopnja	O odložitvi zdravljenja z zdravilom Aucatzyl do 21. dne razmislite le, če CRS izzveni do 1. stopnje oziroma še bolj in če ICANS povsem izzveni. Če neželeni učinek vztraja dlje kot 21 dni, drugega odmerka ne aplicirajte.
Drugi klinično pomembni neželeni učinki po prvem deljenem odmerku ^b	≥ 3. stopnja	O odložitvi infuzije zdravila Aucatzyl do 21. dne razmislite le, če CRS izzveni do 1. stopnje oziroma še bolj in če ICANS povsem izzveni. Če neželeni učinek vztraja dlje kot 21 dni, drugega odmerka ne aplicirajte.

^a Na podlagi skupnih terminoloških kriterijev za neželene učinke (CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events) v5.0. Stopnja 1 je blaga, stopnja 2 je zmerna, stopnja 3 je huda, stopnja 4 pa je življenje ogrožajoča. Prilagojeno po Smernicah nacionalne mreže za celovito zdravljenje raka (National Comprehensive Cancer Network) v2.2024 „Upravljanje toksičnosti, povezanih s celicami CAR-T“ in dogovoru ASTCT/ASBMT.

^b Za dogodke 1. ali 2. stopnje se odmerek ne odloži.

^c Če je nasičenost O₂ manj kot 92 % zaradi zdravstvenih stanj.

Spremljanje

Bolnike je treba 14 dni po prvem infundiranju dnevno spremljati glede znakov in simptomov morebitnega CRS, sindroma nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS – immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), in drugih toksičnosti (glejte poglavje 4.4).

Pogostnost spremljanja po prvih 14 dneh se določi po presoji zdravnika in naj se nadaljuje vsaj 4 tedne

po tem.

Bolnike je treba poučiti, da naj po prvem infundiranju vsaj 4 tedne ostanejo v bližini usposobljenega zdravstvenega centra (v območju 2 ur vožnje).

Posebne populacije

Starejši

Pri bolnikih, starejših od 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Aucatzyl pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili ugotovljeni. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Aucatzyl je samo za avtologno in intravensko uporabo.

Za preprečevanje napak pri odmerjanju je treba strogo upoštevati navodila za dajanje.

- Uporaba levkodeplecijskega filtra ni dovoljena. Zdravila se ne sme obsevati.
- Načrtovalnik urnika odmerjanja za zdravilo Aucatzyl (izpolnjen z odstotkom bolnikovih KM-blastov in datumom iz RfIC) je predložen z RfIC in je v pomoč pri določitvi ustreznega režima odmerjanja, ki se daje na 1. dan in 10. dan (± 2 dni). RfIC in načrtovalnik urnika odmerjanja najdete znotraj pokrova kriogenskega vsebnika za prevoz.
- Čas odtaljevanja, prenosa in infundiranja zdravila Aucatzyl je treba uskladiti.
- Potrditi je treba, da se identiteta bolnika ujema z identifikatorji bolnika na infuzijski vreči in RfIC. Ne infundirajte, če se podatki na nalepki, specifični za bolnika, ne ujemajo.
- Skupno število infuzijskih vreč z zdravilom Aucatzyl, ki jih je treba uporabiti, je treba potrditi tudi s podatki na RfIC, specifičnimi za bolnika, glejte poglavje 6.6.
- Volumen, ki ga je treba dati za odmerek 10×10^6 , je naveden v RfIC. Uporabite najmanjšo brizgo z nastavkom Luer-lock, ki je potrebna glede na odmerek, naveden v RfIC.
- Če je potrebna več kot ena vreča, je treba naslednje vreče odtaliti šele, ko je prejšnja vreča v celoti porabljena.
- Celotno vsebino infuzijske vreče (100×10^6 in 300×10^6) zdravila Aucatzyl je treba infundirati pri sobni temperaturi v roku 60 minut po odtalitvi (hitrost infundiranja 0,1 do 27 ml/minuto) s težnostjo ali peristaltično črpalko.

Aplikacija odmerka 10×10^6 CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T (infundiranje z brizgo)

Odmerek 10×10^6 celic je treba dati z injekcijsko brizgo, saj je to edini način za aplikacijo količine, ki je navedena v RfIC. Odvzem odmerka 10×10^6 celic v brizgo se izvede na naslednji način:

- Zdravilo Aucatzyl pripravite in aplicirajte z aseptično tehniko, pri tem pa nosite rokavice, zaščitna oblačila in zaščito za oči, da preprečite morebitni prenos nalezljivih bolezni.
- Vsebino vreče nežno premešajte, da se skupki celičnega materiala dispergirajo.
- **Volumen, ki ga je treba dati za odmerek 10×10^6 , je naveden v RfIC.**
- Uporabite najmanjšo brizgo z nastavkom Luer-lock (1, 3, 5 ali 10 ml), ki jo potrebujete, s priključkom Luer-lock na vreči (ali enakovrednim) za odvzem količine, navedene v RfIC.
 - o NE uporabljajte levkodeplecijskega filtra.
 - o NE uporabljajte brizge za mešanje celic.
- Pred infundiranjem cevko napolnite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).

- Ko je zdravilo Aucatzyl izvlečeno v brizgo, preverite volumen in ga aplicirajte v obliki intravenske infuzije (kot počasno potiskanje, približno 0,5 ml/minuto) skozi centralni venski kateter (ali veliko periferno vensko linijo za dostop, primerno za krvne pripravke).
- Infuzijo dokončajte pri sobni temperaturi v roku 60 minut po odtalitvi in cevno linijo splaknite s 60 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.
- Neuporabljeni del zdravila Aucatzyl odstranite v skladu z lokalnimi smernicami.

Aplikacija odmerka 100×10^6 in/ali 300×10^6 CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T

- Glejte RfIC za naslednje podrobnosti:
 - o Volumen in skupno število CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T, vsebovanih v vsaki infuzijski vreči.
 - o Odvisno od konfiguracije infuzijske vreče in bolnikovega bremena bolezni se lahko odmerek suspendira v eni ali več infuzijskih vrečah, ki se dajejo na 1. dan ali 10. dan. Glejte RfIC in načrtovalnik urnika odmerjanja za odmerek, ki ga je treba dati na določen dan odmerjanja, in število vreč, potrebnih za dovajanje določenega odmerka CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T. Če je potrebna več kot ena vreča, je treba naslednje vreče odtaliti šele, ko je prejšnja vreča v celoti aplicirana.
- Pred infundiranjem cevko napolnite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.
- Zdravilo Aucatzyl aplicirajte v obliki intravenske infuzije s težnostjo ali s pomočjo peristaltične črpalke skozi centralno vensko linijo (ali veliko periferno vensko linijo za dostop, primerno za krvne pripravke).
 - o **NE** uporabljajte levkodeplecijskega filtra.
 - o Pri venepunkciji (če je to potrebno), priključevanju na priključke in med celotnim postopkom aplikacije celic je treba uporabljati aseptične tehnike.
- Med infundiranjem zdravila Aucatzyl vsebino vreče nežno premešajte, da se celični skupki dispergirajo.
- Celotno vsebino infuzijske vreče zdravila Aucatzyl infundirajte pri sobni temperaturi v roku 60 minut po odtalitvi, s težnostjo ali peristaltično črpalko.
 - o Ko je infundirana celotna vsebina infuzijske vreče, vrečo sperite s 30 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, nato pa cevno linijo sperite s 60 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.
 - o Korake od 1 do 3 ponovite za vsako dodatno potrebno infuzijsko vrečo na dan odmerjanja. **NE** začnite z odtaljevanjem naslednje vreče, dokler ni infundiranje predhodne vreče končano.

Za navodila o načrtovanju, pripravi, uporabi, ukrepih, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti, in odstranjevanju zdravila Aucatzyl glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Upoštevati je treba kontraindikacije limfodeplecijske kemoterapije.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Upoštevati je treba zahteve glede sledljivosti zdravil za napredno zdravljenje na osnovi celic. Za zagotovitev sledljivosti je treba ime zdravila, številko serije in ime zdravljenega bolnika hraniti 30 let po datumu izteka roka uporabnosti zdravila.

Avtologna uporaba

Zdravilo Aucatzyl je namenjeno samo za avtologno uporabo in se v nobenem primeru ne sme dajati

drugim bolnikom. Zdravilo Aucatzyl se ne sme uporabiti, če se informacije na ovojnini zdravila in certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC) ne ujemajo z identiteto bolnika.

Splošni podatki

Pred začetkom režima limfodeplecijske kemoterapije je treba potrditi razpoložljivost zdravila Aucatzyl.

Bolnike je treba pred začetkom limfodeplecijske kemoterapije in uporabo zdravila Aucatzyl ponovno klinično pregledati, da se prepričate, da ni razlogov za odlog terapije.

Upoštevati je treba opozorila in previdnostne ukrepe limfodeplecijske kemoterapije.

Razlogi za odlog ali prekinitev zdravljenja

Zdravila Aucatzyl se ne sme dajati bolnikom s klinično pomembnimi aktivnimi sistemskimi okužbami, če obstajajo pomembni pomisleki glede varnosti po limfodeplecijski kemoterapiji ali bolnikom, ki za zdravljenje svojega zdravstvenega stanja potrebujejo dodatni kisik (glejte poglavje 4.2).

Sindrom sproščanja citokinov (CRS)

Po zdravljenju z zdravilom Aucatzyl so poročali o CRS (glejte poglavje 4.8). Verjetnost za CRS je večja pri bolnikih z velikim tumorskim bremenom. CRS se lahko pojavi do 23 dni po infundiranju. Po infundiranju zdravila Aucatzyl so poročali o hudih neželenih učinkih. Na splošno je lahko CRS po zdravljenju s CAR T življenje ogrožajoč.

Bolnike je treba poučiti, da takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se kadarkoli pojavijo znaki ali simptomi CRS.

Ob prvih znakih CRS je treba bolnika pravočasno oceniti glede potrebe po hospitalizaciji in zdravljenju v skladu z navodili v preglednici 2 ter glede uvedbe podporne nege. Uporabi mieloidnih rastnih faktorjev, kot sta granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (G-CSF) ali granulocitne in makrofagne kolonije stimulirajoči faktor (GM-CSF), se med CRS izogibajte, saj lahko poslabšajo simptome CRS.

Bolnike je treba 14 dni po prvi infuziji dnevno spremljati glede znakov in simptomov morebitnega CRS. Najpogostejši simptomi CRS so bili povišana telesna temperatura, hipotenzija in hipoksija. Pogostnost spremljanja po prvih 14 dneh se določi po presoji zdravnika in naj se nadaljuje vsaj 4 tedne po tem (glejte poglavje 4.2).

CRS je treba obravnavati na podlagi klinične slike bolnika in v skladu z njegovo stopnjo in navodili za obravnavo CRS iz preglednice 2. Ob prvih znakih CRS je treba začeti zdravljenje s tocilizumabom ali tocilizumabom in kortikosteroidi.

Zagotovite, da ima vsak bolnik pred infundiranjem zdravila Aucatzyl na voljo 24-urni takojšen dostop do tocilizumaba. V izjemnih primerih, ko tocilizumab ni na voljo, mora biti pred infundiranjem na voljo ustrezna alternativna terapija, usmerjena proti IL-6 (npr. siltuksimab) za zdravljenje CRS.

Pri bolnikih s hudim ali neodzivnim CRS je treba razmisliti o oceni hemofagocitične limfohistiocitoze (HLH)/sindroma aktivacije makrofagov (MAS).

Pred začetkom druge deljene infuzije/odmerka je treba zagotoviti, da se vsa obstoječa stanja CRS stopnje > 2 izboljšajo na stopnjo 1 oziroma še bolj.

Preglednica 2: Določanje stopenj CRS in smernice obravnave

Stopnja CRS ^a	Terapija, usmerjena proti IL-6 ^b	Kortikosteroidi ^c
1. stopnja Zvišana telesna temperatura ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).	Pri podaljšanem CRS (> 3 dni) pri bolnikih ali pri tistih z izrazitimi simptomi, soobolevnostmi in/ali starejših bolnikih je treba dati 1 odmerek tocilizumaba 8 mg/kg intravensko v 1 uri (ne več kot 800 mg).	Ne pride v poštev.
2. stopnja Zvišana telesna temperatura z hipotenzijo, ki ne zahteva vazopresorjev, in/ali Hipoksija, ki zahteva nosno kanilo z nizkim pretokom ali dovajanje kisika „blow-by“.	Tocilizumab 8 mg/kg intravensko v 1 uri (ne več kot 800 mg/odmerek). Ponovite tocilizumab, če ni izboljšanja; ne več kot 3 odmerke v 24 urah, skupaj največ 4 odmerke. Če na zdravljenje s tocilizumabom $\pm$ kortikosteroidi ni odziva, se lahko doda siltuksimab.	Pri vztrajni refraktarni hipotenziji po 1–2 odmerkih terapije, usmerjene proti IL-6: razmislite o intravenski uporabi 10 mg deksametazona vsakih 12–24 ur.
3. stopnja Zvišana telesna temperatura z hipotenzijo, ki zahteva vazopresor z vazopresinom ali brez njega, in/ali Hipoksija, ki zahteva nosno kanilo z nizkim pretokom, obrazno masko, masko NRB („non-rebreather“) ali masko Venturi.	Tocilizumab kot pri 2. stopnji ^c , če največji odmerek ni dosežen v 24 urah.	Deksametazon 10 mg intravensko vsakih 6–12 ur. Refraktarne dogodke obravnavajte kot 4. stopnjo.
4. stopnja Zvišana telesna temperatura s hipotenzijo, ki zahteva več vazopresorjev (razen vazopresina), in/ali Hipoksija, ki zahteva pozitivni tlak (npr. CPAP, BiPAP, intubacija in mehanska ventilacija).	Tocilizumab kot pri 2. stopnji ^c , če največji odmerek ni dosežen v 24 urah.	Deksametazon 10 mg intravensko vsakih 6 ur. Pri refraktarnih dogodkih razmislite o 3 odmerkih metilprednizolona 1000 mg intravensko. Pri refraktarnih dogodkih razmislite o odmerjanju vsakih 12 ur.

BiPAP = dvonivojski pozitivni tlak v dihalih (bilevel positive airway pressure); CPAP = neprekinjen pozitivni tlak v dihalih (continuous positive airway pressure); CRS = sindrom sproščanja citokinov; CTCAE = običajni terminološki kriteriji za neželene učinke; IL = interleukin; NCI = Nacionalni inštitut za raka (National Cancer Institute).

^a Na podlagi dogovora za ocenjevanje Ameriškega društva za transplantacijo in celično terapijo/Ameriškega društva za transplantacijo krvi in kostnega mozga ASTCT/ASBMT (American Society for Transplantation and Cellular Therapy/American Society for Blood and Marrow Transplantation) in NCI CTCAE različica 5.0.

^b Glejte informacije o zdravilu za posamezna zdravila.

^c Po vsakem odmerku ocenite potrebo po nadaljnjem odmerjanju.

Sindrom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS)

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Aucatzyl, so bili opaženi hudi, življenje ogrožajoči ali smrtni

nevrolški neželeni učinki, znani tudi kot ICANS (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov ICANS in jim svetovati, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se kadarkoli pojavijo znaki ali simptomi nevrotoksičnosti. Prehodni nevrolški simptomi so lahko raznoliki in vključujejo encefalopatijo, afazijo, letargičnost, glavobol, tremor, ataksijo, motnje spanja, anksioznost, nemirnost in znake psihoze. Resni učinki vključujejo epileptične napade in zmanjšano stopnjo zavesti.

Izključite druge vzroke nevrolških znakov ali simptomov. Bodite previdni pri predpisovanju zdravila, ki lahko povzroča depresijo centralnega živčnega sistema (CŽS), razen antikonvulzivne terapije, ki jo je treba upravljati v skladu z ICANS v preglednici 3. Opravite elektroencefalogram (EEG) za ugotavljanje epileptične aktivnosti pri nevrotoksičnosti ≥ 2 . stopnje.

Če med dogodkom ICANS obstaja sum sočasnega CRS, je treba izvesti naslednje ukrepe:

- Kortikosteroidi v skladu z bolj agresivno intervencijo na podlagi stopenj CRS in ICANS v preglednici 2 in preglednici 3.
- Tocilizumab v skladu s stopnjo CRS v preglednici 2.
- Antiepileptično zdravljenje v skladu z ICANS v preglednici 3.

Če obstaja sum na ICANS, je treba vsaj dvakrat dnevno opraviti nevrolško oceno in razvrstitev, ki vključuje kognitivno oceno in motorično oslabeledost. Ob prvih znakih nevrotoksičnosti je treba opraviti nevrolško posvetovanje, pri nevrotoksičnosti 2. ali višje stopnje pa tudi slikanje z magnetno resonanco z ali brez kontrastnega sredstva (ali CT možganov, če slikanje z magnetno resonanco ni mogoče).

Če obstaja sum na ICANS, ravnajte v skladu s priporočili v preglednici 3.

Intravenska hidracija je pri bolnikih priporočljiva kot previdnostni ukrep proti aspiraciji. Zagotovite intenzivno podporno terapijo za hude ali življenjsko nevarne nevrolške toksičnosti.

Pred začetkom druge deljene infuzije/odmerka je treba zagotoviti ustrezno terapevtsko zdravljenje in odpraviti kakršen koli obstoječ ICANS > 1 . stopnje (glejte poglavje 4.2).

Preglednica 3: Ocenjevanje neželenih učinkov ICANS in smernice upravljanja (vse stopnje)

Stopnja ICANS ^a	Sočasni CRS	Brez sočasnega CRS
1. stopnja Rezultat ICE ^b : 7-9 brez zmanjšane stopnje zavesti.	Tocilizumab 8 mg/kg intravensko v roku 1 ure (ne več kot 800 mg). ^c	• Podporna nega.
2. stopnja Rezultat ICE ^b : 3-6 in/ali blaga somnolenca z zbujanjem ob glasovnem pozivu.	Tocilizumab kot pri 1. stopnji ^c , Dodatno zdravljenje, glejte stolpec "Brez sočasnega CRS". Razmislite o premestitvi bolnika na intenzivno nego, če se pojavi nevrotoksičnost in hkrati CRS ≥ 2 . stopnje.	• Podporna nega. • 1 odmerek deksametazona 10 mg intravensko in ponovna ocena. Lahko se ponovi vsakih 6-12 ur, če ni izboljšanja. • Razmislite o antiepileptičnem zdravljenju (npr. levetiracetam) za preprečevanje epileptičnih napadov.
3. stopnja	Tocilizumab kot pri 1. stopnji. ^c	• Priporoča se intenzivna nega.

Rezultat ICE^b: 0-2 in/ali Zmanjšana stopnja zavesti, prebujanje le ob taktilnih dražljajih in/ali Vsak klinični fokalni ali generaliziran napad, ki hitro izzveni, ali nekonvulzivni epileptični napadi na EEG, ki izzvenijo z intervencijo. in/ali Fokalni ali lokalni edem na slikanju možganov.	Dodatno zdravljenje, glejte stolpec „Brez sočasnega CRS“.	• Deksametazon 10 mg intravensko vsakih 6 ur ali metilprednizolon 1 mg/kg intravensko vsakih 12 ur. • Če se pri bolniku pojavi vztrajna nevrotoksičnost ≥ 3. stopnje, razmislite o ponovni nevrološki slikanju (CT ali MRI) vsakih 2–3 dni. • Razmislite o antiepileptičnem zdravljenju (npr. levetiracetam) za preprečevanje epileptičnih napadov.
4. stopnja Rezultat ICE^b: 0 (bolnika ni mogoče prebuditi in ni sposoben za izvedbo ICE) in/ali Stupor ali koma in/ali Življenje ogrožajoč dolgotrajen epileptični napad (≥ 5 minut) ali ponavljajoči se klinični ali električni epileptični napadi brez vrnitve v izhodiščno stanje med napadi. in/ali Difuzni možganski edem na slikanju možganov, decerebracijska ali dekortikacijska drža, papilomatozni edem, paraliza VI. možganskega živca ali Cushingova triada.	Tocilizumab v skladu s 1. stopnjo.^c Dodatno zdravljenje, glejte stolpec „Brez sočasnega CRS“.	• Intenzivna nega, razmislite o mehanski ventilaciji za zaščito dihal. • Veliki odmerki steroidov. • Če se pri bolniku pojavi vztrajna nevrotoksičnost ≥ 3. stopnje, razmislite o ponovnem slikanju možganov (CT ali MRI) vsakih 2–3 dni. • Konvulzivni epileptični status zdravite v skladu s smernicami ustanove.

ASTCT = Ameriško združenje za transplantacijo in celično terapijo (American Society for Transplantation and Cellular Therapy); ASBMT = Ameriško združenje za transplantacijo krvi in kostnega mozga (American Society for Blood and Marrow Transplantation); CAT = himerični antigenski receptor (chimeric antigen receptor); CRS = sindrom sproščanja citokina (cytokine release syndrome); CT = računalniška tomografija (computerized tomography); ICE = encefalopatija, povezana z imunskimi efekorskimi celicami (immune effector cell-associated encephalopathy); EEG = elektroencefalogram; ICANS = sindrom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efekorskimi celicami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome); ICP = intrakranialni tlak (intracranial pressure); IL = interleukin; i.v. = intravensko; MRI = magnetno resonančno slikanje (magnetic resonance imaging); NCCN = Nacionalna mreža za celovito zdravljenje raka (National Comprehensive Cancer Network).

^a Prilagojeno po dogovoru ASTCT/ASBMT ICANS in smernicah NCCN v1.2025 o obravnavanju toksičnosti, povezane s celicami CAR-T. Ocena ICANS se določi na podlagi najhujšega dogodka (ocena ICE, stopnja zavesti, epileptični napadi, motorični znaki, povišan ICP/možganski edem), ki ga ni mogoče pripisati nobenemu drugemu vzroku.

^b Zmanjšana stopnja zavesti ne sme biti posledica nobenega drugega vzroka (npr. sedativnega zdravila).

^c Po potrebi ponovno uporabite tocilizumab vsakih 8 ur, če ni odziva na intravenske tekočine ali

povečanje dodatnega kisika. Omejite na največ 3 odmerke v 24 urah; skupaj največ 4 odmerke. V primeru, da tocilizumab ni na voljo, je treba uporabiti ustrezno alternativno terapijo, usmerjeno proti IL-6 (npr. siltuksimab).

Dolgotrajne citopenije

V študiji FELIX so se po infundiranju zdravila Aucatzyl zelo pogosto pojavile dolgotrajne citopenije 3. ali višje stopnje, vključno s trombocitopenijo in nevtropenijo (glejte poglavje 4.8). Bolniki imajo lahko po limfodeplecijski kemoterapiji in infuziji zdravila Aucatzyl več tednov citopenijo. Večina bolnikov, ki so v prvem mesecu po zdravljenju z zdravilom Aucatzyl imeli citopenijo 3. stopnje, je v tretjem mesecu dosegla 2. ali nižjo stopnjo.

Po infundiranju zdravila Aucatzyl je treba nadzorovati krvno sliko bolnika. Dolgotrajno citopenijo je treba zdraviti v skladu s smernicami ustanove.

Hude okužbe

Zdravila Aucatzyl se ne sme dajati bolnikom s klinično pomembnimi aktivnimi sistemskimi okužbami. Bolnike je treba pred infundiranjem zdravila Aucatzyl ter med njim in po njem spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter ustrezno zdraviti. Pred začetkom drugega odmerka je treba zagotoviti ustrezno profilaktično in terapevtsko zdravljenje okužb (glejte poglavje 4.2) in popolno izzvenenje hude sočasne okužbe.

Pri bolnikih so se po prejemu zdravila Aucatzyl pojavile hude okužbe, vključno z življenje ogrožajočimi ali smrtnimi okužbami. Pri bolnikih so po infundiranju zdravila Aucatzyl opazili febrilno nevtropenijo 3. ali višje stopnje (glejte poglavje 4.8), ki je lahko sočasna s CRS. V primeru febrilne nevtropenije je treba okužbo oceniti in zdraviti z antibiotiki širokega spektra, tekočinami in drugo podporno nego, kot je medicinsko indicirano.

Pri imunsko oslabljenih bolnikih so poročali o življenje ogrožajočih in smrtnih oportunističnih okužbah, vključno z razširjenimi glivičnimi okužbami in ponovnim pojavom virusov (npr. HHV-6). Pri bolnikih z nevrološki dogodka je treba pomisliti na možnost teh okužb in opraviti ustrezne diagnostične preiskave.

Virusna reaktivacija

Virusna reaktivacija, npr. reaktivacija HBV, se lahko pojavi pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili, usmerjenimi proti celicam B, in lahko povzroči fulminantni hepatitis, jetrno odpoved in smrt.

Hipogamaglobulinemija

Hipogamaglobulinemija je posledica aplazije celic B in se pojavlja kot posledica izčrpanja normalnih celic B zaradi terapije CD19 CAR-T. O hipogamaglobulinemiji so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Aucatzyl (glejte poglavje 4.8).

Hipogamaglobulinemija povečuje dovzetnost bolnikov za okužbe. Po zdravljenju z zdravilom Aucatzyl je treba nadzorovati ravni imunoglobulina in jih uravnavati v skladu s smernicami ustanove, vključno s previdnostnimi ukrepi proti okužbam, antibiotiki ali protivirusno profilakso in nadomestnim zdravljenjem z imunoglobulinom.

Hemofagocitna limfohistiocitoza in sindrom aktivacije makrofagov

Po zdravljenju z zdravilom Aucatzyl so poročali o sindromu HLH/MAS (glejte poglavje 4.8). Zdravljenje je treba izvajati v skladu s standardi ustanove.

Predhodna presaditev matičnih celic (bolezen presadka proti gostitelju (GvHD - graft versus host disease))

Bolnikom se ne priporoča uporaba zdravila Aucatzyl v 3 mesecih po alogeni transplantaciji krvotvornih matičnih celic (HSCT - haematopoietic stem cell transplantation) zaradi tveganja, da bi zdravilo Aucatzyl poslabšalo GvHD.

Levkaferozo za proizvodnjo zdravila Aucatzyl je treba opraviti najmanj 3 mesece po alogeni HSCT.

Sekundarne malignosti, vključno s tistimi, ki izvirajo iz celic T

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Aucatzyl, se lahko pojavijo sekundarne malignosti. Po zdravljenju hematoloških malignih obolenj s terapijo celic CAR T, usmerjeno proti BCMA ali CD19, so bili poročani primeri malignih obolenj celic T. Maligna obolenja celic T, vključno s CAR-pozitivnimi malignimi obolenji, so bila poročana v nekaj tednih in do nekaj let po uporabi terapije s celicami CAR-T, usmerjenimi proti CD19 ali BCMA. Prišlo je do smrtnih izidov.

Bolnike je treba vse življenje spremljati glede znakov sekundarnih malignosti. V primeru pojava sekundarne malignosti se je treba obrniti na družbo Autolus, da se pridobijo navodila za odvzem vzorcev bolnika za testiranje.

Sindrom tumorske lize (TLS - tumour lysis syndrome)

V študiji FELIX so opazili TLS, ki je lahko hud. Za zmanjšanje tveganja TLS morajo bolniki z velikim tumorskim bremenom pred infundiranjem zdravila Aucatzyl prejeti profilakso TLS v skladu s standardnimi smernicami. Znake in simptome TLS po infundiranju zdravila Aucatzyl je treba spremljati, dogodke pa obravnavati v skladu s standardnimi smernicami.

Preobčutljivostne reakcije

Zaradi DMSO v zdravilu Aucatzyl se lahko pojavijo resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo.

Prenos povzročiteljev okužbe

Čeprav je zdravilo Aucatzyl testirano glede sterilnosti in mikoplazme, obstaja tveganje prenosa povzročiteljev okužbe. Zdravstveni delavci, ki uporabljajo zdravilo Aucatzyl, morajo zato bolnike po zdravljenju spremljati glede znakov in simptomov okužb ter jih po potrebi ustrezno zdraviti.

Vpliv na virološko testiranje

Zaradi omejenih in kratkih odsekov enakih genetskih informacij med lentivirusnim vektorjem, ki se uporablja za proizvodnjo zdravila Aucatzyl, in virusom HIV, lahko nekateri testi na prisotnost nukleinske kisline virusa HIV dajo lažno pozitiven rezultat.

Serološko testiranje

Pred odvzemom celic za proizvodnjo je treba v skladu s kliničnimi smernicami opraviti presejanje za HBV, HCV, HIV in druge povzročitelje okužb (glej poglavje 4.2). Material za levkaferozo od bolnikov z aktivno okužbo s HIV, HBV ali HCV ne bo sprejet za proizvodnjo.

Darovanje krvi, organov, tkiva in celic

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Aucatzyl, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv in celic za presaditev. Te informacije so navedene na kartici za bolnika, ki jo je po zdravljenju treba dati bolniku.

Aktivni limfom CŽS

Izkušnje z uporabo tega zdravila pri bolnikih z aktivnim limfomom CŽS, opredeljenim kot metastaze v možganih, potrjene s slikovno diagnostiko, so omejene. Asimptomatski bolniki z boleznijo največ CŽS-2 (opredeljeno kot št. belih krvnih celic $< 5/\mu\text{l}$ v cerebrospinalni tekočini s prisotnostjo limfoblastov) brez klinično opaznih nevroloških sprememb so bili zdravljeni z zdravilom Aucatzyl, vendar so podatki v tej populaciji omejeni. Zato koristi/tveganja zdravila Aucatzyl pri teh populacijah niso bili ugotovljeni.

Sočasne bolezni

Bolniki z anamnezo ali aktivno motnjo CŽS ali nezadostnim delovanjem ledvic, jeter, pljuč ali srca so bili izključeni iz študij. Ti bolniki so verjetno bolj občutljivi na posledice neželenih učinkov, opisane spodaj, in potrebujejo posebno pozornost.

Pred zdravljenjem s terapijo proti CD19

Zdravilo Aucatzyl se ne priporoča, če ima bolnik CD19-negativno bolezen ali nepotrjen status CD19.

Dolgoročno spremljanje

Za boljše razumevanje dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Aucatzyl se pričakuje, da bodo bolniki vključeni v študijo ali register dolgoročnega spremljanja.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje 1131 mg natrija na ciljni odmerek, kar je enako 57 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Vsebnost kalija

To zdravilo vsebuje 39 mg kalija na ciljni odmerek, kar je enako 1 % najmanjšega dnevnega vnosa kalija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 3,51 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Profilaktična uporaba sistemskih kortikosteroidov lahko vpliva na delovanje zdravila Aucatzyl. Profilaktična uporaba sistemskih kortikosteroidov pred infundiranjem zato ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Uporaba tocilizumaba ali kortikosteroidov za zdravljenje CRS in ICANS ni vplivala na hitrost ali obseg širjenja in obstojnost.

Živa cepiva

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravilom Aucatzyl niso preučili. Iz previdnostnih razlogov se cepljenje z živimi cepivi ne priporoča najmanj 6 tednov pred začetkom limfodeplecijske kemoterapije, med zdravljenjem z zdravilom Aucatzyl in do imunskega okrevanja po zdravljenju.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi /kontracepcija pri moških in ženskah

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Aucatzyll je treba preveriti, ali so ženske v rodni dobi noseče. Zdravilo Aucatzyll se ne priporoča za ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije.

Za informacije o potrebi po učinkoviti kontracepciji pri bolnikih, ki prejemajo limfodeplecijsko kemoterapijo, glejte informacije o zdravilu limfodeplecijske kemoterapije.

Ni zadostnih podatkov o izpostavljenosti, da bi lahko podali priporočilo glede trajanja kontracepcije po zdravljenju z zdravilom Aucatzyll.

Nosečnost

Podatkov o uporabi obekabtagen avtolevcela pri nosečnicah je malo. Študije o reproduktivni in razvojni toksičnosti pri živalih z zdravilom Aucatzyll niso bile opravljene, da bi se ocenilo, ali lahko zdravilo škoduje plodu, če se ga daje nosečnicam (glejte poglavje 5.3).

Ni znano, ali se obekabtagen avtolevcel lahko prenese na plod. Glede na mehanizem delovanja lahko transducirane celice, ki prehajajo skozi posteljico, povzročijo toksičnost za plod, vključno z limfocitopenijo celic B. Zato se zdravilo Aucatzyll ne priporoča pri nosečnicah. Nosečnice je treba opozoriti na možna tveganja za plod.

O nosečnosti po zdravljenju z zdravilom Aucatzyll se je treba posvetovati z lečečim zdravnikom.

Oceniti je treba ravni imunoglobulina in celic B pri novorojenčkih, katerih matere so bile zdravljene z zdravilom Aucatzyll.

Dojenje

Ni znano, ali se celice obekabtagen avtolevcela izločajo v materino mleko ali prenašajo na dojenega otroka. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Doječe ženske mora lečeči zdravnik opozoriti na morebitno tveganje za dojenčka.

Plodnost

Kliničnih podatkov o vplivu zdravila Aucatzyll na plodnost ni. Učinki na plodnost pri moških in ženskah niso bili ocenjeni v študijah na živalih.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Aucatzyll ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zaradi možnosti nevroloških dogodkov, vključno s spremenjenim duševnim stanjem ali epileptičnimi napadi, se morajo bolniki vzdržati vožnje ali upravljanja težkih ali potencialno nevarnih strojev vsaj 8 tednov po infuziji ali do izginotja nevrološkega dogodka, ki ga ugotovi zdravnik.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki vseh stopenj, razen laboratorijskih nepravilnosti, so vključevali CRS (68,5 %), okužbe – neopredeljeni povzročitelji (44,9 %), mišično-skeletne bolečine (31,5 %), zvišano telesno temperaturo (29,1 %), bolečine (27,6 %), navzeo (26,0 %), drisko (25,2 %), glavobol (23,6 %), utrujenost (22,0 %) in krvavitve (21,3 %).

Najpogostejši neželeni učinki 3. ali višje stopnje, razen laboratorijskih nepravilnosti, so bili okužbe – neopredeljeni povzročitelji (24,4 %), febrilna nevtropenija (23,6 %), virusne okužbe (13,4 %) in bakterijske okužbe (11,0 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki vseh stopenj so vključevali okužbe – neopredeljeni povzročitelji (20,5 %), febrilno nevtropenijo (13,4 %), ICANS (9,4 %), CRS (7,9 %), sepsa (7,9 %) in pireksijo (7,1 %).

Najpogostejše laboratorijske nepravilnosti 3. ali 4. stopnje so vključevale nevtropenijo (98,4 %), zmanjšanje števila levkocitov (97,6 %), zmanjšanje števila limfocitov (95,3 %), trombocitopenijo (77,2 %) in anemijo (65,4 %).

Limfodeplecijska kemoterapija pred dajanjem zdravila Aucatzyl prav tako prispeva k laboratorijskim nepravilnostim.

Seznam neželenih učinkov

V preglednici 4 je povzetek neželenih učinkov za skupaj 127 bolnikov, izpostavljenih zdravilu Aucatzyl v študiji FELX faze Ib in faze II. Te reakcije so v Medical Dictionary for Regulatory Activities predstavljene po organskih sistemih in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$) in pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po resnosti, od najresnejših do najmanj resnih.

Preglednica 4: Neželeni učinki, ugotovljeni pri zdravilu Aucatzyl

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni		
	Zelo pogosti	okužbe – neopredeljen povzročitelj bakterijske nalezljive bolezni COVID-19 virusne nalezljive bolezni, razen COVID-19 glivične nalezljive bolezni sepsa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
	Zelo pogosti	nevtropenija ^a levkopenija ^a limfopenija ^a trombocitopenija ^a anemija ^a febrilna nevtropenija koagulopatija
Bolezni imunskega sistema		
	Zelo pogosti	sindrom sproščanja citokinov
	Pogosti	hipogamaglobulinemija hemofagocitna limfohistiocitoza bolezen presadka proti gostitelju
Presnovne in prehranske motnje		
	Zelo pogosti	zmanjšan apetit
Psihiatrične motnje		
	Pogosti	delirij ^b
Bolezni živčevja		
	Zelo pogosti	glavobol sindrom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS) encefalopatija ^c omotičnost
	Pogosti	tremor

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Srčne bolezni		
	Zelo pogosti	tahikardija
	Pogosti	aritmija srčna odpoved palpitacije
Žilne bolezni		
	Zelo pogosti	hipotenzija krvavitev
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
	Zelo pogosti	kašelj
Bolezni prebavil		
	Zelo pogosti	navzea driska bruhanje bolečine v trebuhu zaprtost
	Pogosti	stomatitis
Bolezni kože in podkožja		
	Zelo pogosti	izpuščaj
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
	Zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
	Zelo pogosti	pireksija bolečina utrujenost edem
	Pogosti	mrzlica
Preiskave		
	Zelo pogosti	zvišane vrednosti alanin aminotransferaze ^a zmanjšanje telesne mase hiperferitinemija zvišane vrednosti aspartat aminotransferaze ^a
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		
	Pogosti	reakcije, povezane z infuzijo

^a Pogostnost na podlagi laboratorijskega parametra 3. ali višje stopnje.

^b Delirij vključuje nemirnost, delirij, dezorientacijo, halucinacije, razdražljivost.

^c Encefalopatija vključuje afazijo, kognitivne motnje, zmedenost, zmanjšano raven zavesti, motnje pozornosti, disartrijo, disgrafijo, encefalopatijo, letargijo, motnje spomina, spremembe duševnega stanja, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, somnolenco.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom sproščanja citokinov

O CRS so poročali pri 68,5 % bolnikov, vključno s CRS 3. stopnje pri 2,4 % bolnikov. Mediana časa do pojava CRS katere koli stopnje je bila 8 dni po prvi infuziji (razpon: 1–23 dni) z mediano trajanja 5 dni (razpon: 1–21 dni).

V študiji FELIX je imelo 80 % bolnikov, ki so imeli CRS, ≥ 5 % blastov v KM v času limfodeplecije, pri čemer je imelo 39 % bolnikov > 75 % blastov v KM. Najpogostejši simptomi CRS pri bolnikih, ki so imeli CRS, so bili zvišana telesna temperatura (68,5 %), hipotenzija (25,2 %) in hipoksija (11,8 %).

Večina bolnikov je doživela CRS po prvi, vendar pred drugo infuzijo zdravila AucatzyL. Od 87 bolnikov, ki so imeli CRS, se je pri 64,3 % CRS pojavil po prvi, vendar pred drugo infuzijo zdravila AucatzyL, z mediano časa do pojava 6 dni (razpon: 3–9 dni). Mediana časa do pojava simptomov po drugi infuziji je bila 2 dni (razpon: 1–2 dni). Primarno zdravljenje CRS je bil tocilizumab (75,9 %), bolniki pa so prejeli tudi kortikosteroide (22,9 %) in druga proticitotoksika zdravila (13,8 %), glejte poglavje 4.4.

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)/sindrom aktivacije makrofagov (MAS)

Po zdravljenju z zdravilom AucatzyL se lahko pojavi HLH/MAS, vključno s hudimi in življenjsko ogrožajočimi reakcijami. O HLH/MAS so poročali pri 1,6 % bolnikov, vključevali pa so dogodke 3. stopnje in 4. stopnje, s časom do nastopa 22 oz. 41 dni. En bolnik je po infundiranju zdravila AucatzyL doživel sočasni pojav ICANS (glejte poglavje 4.4).

Sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorji

O ICANS so poročali pri 29 bolnikih (22,8 %). ICANS $\geq$ 3. stopnje se je pojavil pri 9 bolnikih (7,1 %) po zdravljenju z zdravilom AucatzyL. En bolnik (1,1 %) je imel ICANS 4. stopnje. Med najpogostejšimi simptomi sta bila zmedenost (9,4 %) in tremor (4,7 %).

V študiji FELIX je imela večina bolnikov, pri katerih se je pojavil ICANS (89,7 %), in vsi bolniki, ki so imeli ICANS $\geq$ 3. stopnje, > 5 % blastov v KM v času limfodeplecijskega zdravljenja. Med bolniki, ki so imeli $\geq$ 3. stopnjo ICANS, je imelo 5 bolnikov > 75 % blastov v KM.

Mediana časa do nastopa dogodka ICANS je bila 12 dni (razpon: 1–31 dni) z mediano trajanja 8 dni (razpon: 1–53 dni). Mediana časa do nastopa dogodka ICANS po prvem infundiranju in pred drugim infundiranjem je bila 8 dni (razpon: 1–10 dni) in 6,5 dneva (razpon: 2–22 dni) po drugem infundiranju. ICANS po drugem infundiranju se je pojavil pri večini bolnikov (62,1 %).

Štiriindvajset bolnikov je prejelo zdravljenje za ICANS. Vsi zdravljeni bolniki so prejeli velike odmerke kortikosteroidov, 12 bolnikov pa je preventivno prejelo antiepileptike (glejte poglavje 4.4).

Dolgotrajna citopenija

V naboru za oceno varnosti (N = 127) je bila mediana časa od dneva infundiranja zdravila AucatzyL do obnovitve nevtrofilcev na $\geq 0,5 \times 10^9/L$ (na podlagi števila zadevnih celic ob pregledu) 0,8 meseca, na $\geq 1 \times 10^9/L$ pa 1,9 meseca.

Citopenije $\geq$ 3. stopnje v 1. mesecu po infundiranju so opazili pri 68,5 % bolnikov in so vključevale nevtropenijo (57,5 %) in trombocitopenijo (52,0 %). Citopenije 3. ali višje stopnje v 3. mesecu po infundiranju zdravila AucatzyL so opazili pri 21,3 % bolnikov in so vključevale nevtropenijo (13,4 %) in trombocitopenijo (13,4 %) (glejte poglavje 4.4).

Okužbe

Okužbe po infundiranju zdravila AucatzyL (vseh stopenj) so se pojavile pri 70,9 % bolnikov. Okužbe 3. ali 4. stopnje, razen COVID-19, so se pojavile pri 44,9 % bolnikov, vključno z neznanim povzročiteljem (24,4 %), bakterijskimi (11,0 %), sepsa (10,2 %), virusnimi (5,5 %) in glivičnimi (4,7 %) okužbami.

Smrtne okužbe z neznanim povzročiteljem so bile poročane pri 0,8 % bolnikov. Smrtna sepsa se je pojavila pri 3,9 % bolnikov.

Po infundiranju zdravila AucatzyL so pri 23,6 % bolnikov opazili febrilno nevtropenijo 3. ali višje stopnje, ki se lahko pojavi sočasno s CRS (glejte poglavje 4.4).

Hipogamaglobulinemija

O hipogamaglobulinemiji so poročali pri 9,4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Aucatzyl, vključno z 2 primeroma (1,6 %) hipogamaglobulinemije 3. stopnje (glejte poglavje 4.4).

Imunogenost

Humoralna imunogenost zdravila Aucatzyl je bila izmerjena z uporabo testa za odkrivanje protiteles proti zdravilu Aucatzyl. V študiji FELIX je bilo 8,7 % bolnikov pred infuzijo pozitivnih na protitelesa proti CD19 CAR. Pri 1,6 % bolnikov so bila odkrita protitelesa proti CD19 CAR, ki so nastala zaradi zdravljenja. Ni dokazov, da prisotnost že obstoječih ali po infuziji nastalih protiteles proti CD19 CAR vpliva na učinkovitost, varnost, začetno širjenje in obstojnost zdravila Aucatzyl.

Celična imunogenost zdravila Aucatzyl je bila izmerjena z encimsko imunološko metodo za odkrivanje odziva celic T, merjenega s proizvodnjo interferona gama (IFN- γ), proti CD19 CAR polne dolžine. Samo 3,1 % (3/96) bolnikov je bilo po infuziji pozitivnih pri testu celične imunogenosti (IFN- γ). Ni dokazov, da celična imunogenost vpliva na kinetično začetno širjenje in obstojnost zdravila Aucatzyl ali na varnost ali učinkovitost zdravila Aucatzyl.

Sekundarne malignosti

Po zdravljenju z drugimi zdravili s celicami CAR-T so poročali o naslednji(h) neželeni(h) reakciji(-ah), ki se lahko pojavi(jo) tudi po zdravljenju z zdravilom Aucatzyl: sekundarna malignost celic T.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Med kliničnimi študijami je bilo pri 3,9 % bolnikov pri prvem odmerku opaženo preveliko odmerjanje. Vseh 5 bolnikov je imelo veliko tumorsko breme in bi morali prejeti prvi odmerek 10×10^6 , a so prejeli večji odmerek, med 68 in 103×10^6 celic. Pri bolnikih, ki so prejeli prevelik odmerek, so bili opaženi CAR-T. CRS, ICANS in HLH, vključno s hudimi dogodki. V primeru suma prevelikega odmerjanja je treba vse neželene učinke zdraviti v skladu z navodili (glejte poglavje 4.4).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila proti novotvorbam, celična in genska terapija proti novotvorbam, oznaka ATC: L01XL12.

Mehanizem delovanja

Obecabtagen avtolevcel je avtologna imunoterapija, ki jo sestavljajo lastne celice T bolnika, ki so bile gensko spremenjene tako, da izražajo CAR, ki prepozna CD19 na ciljnih celicah prek murinske hibridomske vezavne domene CAT13.1E10 (CAT). Interakcija anti-CD19 (CAT) CAR-pozitivnih celic T s ciljnim celicami, ki izražajo CD19, kot so rakave celice in normalne celice B, vodi do aktivacije anti-CD19 (CAT) CAR-pozitivnih celic T in nadaljnjega signaliziranja prek domene CD3-zeta. Proliferacija in obstojnost anti-CD19 (CAT) CAR-pozitivnih celic T po aktivaciji se povečata zaradi prisotnosti kostimulativne domene 4-1BB. Ta vezava na CD19 povzroči protitumorno delovanje in uničenje ciljnih celic, ki izražajo CD19.

Študije kažejo, da ima obekabtagen avtolevcel veliko hitrost izklopa $3,1 \times 10^{-3} \text{s}^{-1}$ svoje vezavne domene CD19.

Farmakodinamični učinki

Serumske ravni citokinov, kot so IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ , ter granulocitne in makrofagne kolonije stimulirajočih faktorjev so bile ocenjene pred infundiranjem in do 3 mesece po infundiranju obekabtagen avtolevcela. Najvišja koncentracija citokinov v plazmi je bila zabeležena 28. dan po infuziji obekabtagen avtolevcela, ravni pa so se do 3. meseca vrnile na izhodiščno raven.

Zaradi ciljnega učinka obekabtagen avtolevcela je pričakovano obdobje aplazije B-celic.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost obekabtagen avtolevcela temeljita na rezultatih študije FELIX (številka EU CT 2024-512903-38-00), odprte, multicentrične, enokračne študije faze Ib/II obekabtagen avtolevcela pri odraslih bolnikih z r/r B ALL.

Primarni izid kohorte IIA je bila skupna stopnja popolne remisije, opredeljena kot delež bolnikov, ki so dosegli popolno remisijo (CR – complete remission) ali popolno remisijo z nepopolnim hematološkim okrevanjem (CRi – complete remission with incomplete haematologic recovery), kot je ocenil neodvisni odbor za pregled odziva (IRRC – Independent Response Review Committee), sekundarni izidi pa so vključevali trajanje remisije (DOR – duration of remission), stopnjo popolne remisije (CRR – complete remission rate) in delež bolnikov, ki so dosegli negativni odziv minimalne preostale bolezni (MRD – minimal residual disease).

V ključni študiji so sodelovali odrasli bolniki (≥ 18 let) z r/r CD19+ B ALL, prisotnostjo $\geq 5\%$ blastov v KM ob presejanju in potrjenim izražanjem CD19 po zdravljenju z blinatumomabom. Status recidiva ali refraktarnosti je bil opredeljen kot: primarna refraktarna bolezen, prvi recidiv po remisiji, ki je trajala ≤ 12 mesecev, r/r akutna limfoblastna levkemija (ALL) po 2 ali več predhodnih sistemskih terapijah ali r/r ALL vsaj več kot 3 mesece po alogeni HSCT. Bolniki z ALL, pozitivni na kromosom Philadelphia, so bili primerni, če niso prenašali ali se niso odzvali na 2 liniji katerega koli zaviralca tirozin kinaze (TKI – tyrosine kinase inhibitor) ali eno linijo TKI druge generacije ali če je bila terapija s TKI kontraindicirana. Bolniki, ki so predhodno prejeli terapijo, usmerjeno proti CD19, razen blinatumomaba, so bili izključeni. Zdravljenje je obsegalo limfodeplecijsko kemoterapijo, ki ji je sledil obekabtagen avtolevcel v obliki infuzije v deljenih odmerkih s skupnim ciljnim odmerkom 410×10^6 CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T (glejte poglavje 4.2).

V osrednji kohorti IIA je bilo 113 bolnikov podvrženih levkaferezi (levkaferzna skupina) in 94 (83,2 %) bolnikov je bilo zdravljenih z vsaj eno infuzijo obekabtagen avtolevcela (skupina z infuzijo): 19 bolnikov je prekinilo zdravljenje brez prejema infuzije zaradi smrti (12 bolnikov), neželenih učinkov (nevtropenična sepsa, povezana z osnovno boleznijo [1 bolnik]) in odločitve zdravnika (1 bolnik). Pet od 113 bolnikov, ki so imeli levkaferozo (4,4 %), ni prejelo infuzije obekabtagen avtolevcela zaradi težav s proizvodnjo.

Mediana starost 94 bolnikov, ki so prejeli infuzijo, je bila 50 let; med njimi je bilo 83 bolnikov starih 26 let ali več. Distribucija po spolu na bolnike in bolnice, ki so prejeli infuzijo obekabtagen avtolevcela, je bila enaka, in sicer 47 moških in 47 žensk. Sedemdeset bolnikov je bilo belcev (74,5 %); 29 bolnikov (30,9 %) je bilo hispanskega ali latinskoameriškega porekla (preglednica 5).

Oseminosemdeset bolnikov (93,6 %) je med levkaferozo in limfodeplecijsko kemoterapijo prejelo premostitveno terapijo (npr. kemoterapijo, inotuzumab ozogamicin, TKI) za nadzor tumorskega bremena. Vsi bolniki so prejeli infuzijo obekabtagen avtolevcela na 1. dan in so bili hospitalizirani najmanj do 10. dneva.

Preglednica 5: Izhodiščne demografske in z boleznijo povezane značilnosti za študijo FELIX (kohorta IIA)

	Skupina z infuzijo (N = 94)	Skupina z levkaferozo (N = 113)
Mediana starost, razpon (leta)	50 (20–81)	49 (20–81)
Starostna kategorija (leta), n (%)		
≥ 18 let in ≤ 25 let	11 (11,7)	13 (11,5)
> 25 let	83 (88,3)	100 (88,5)
Spol, n (M/Ž)	47 M/47 Ž	61 M/52 Ž
Rasa, n (%)		
Belci	70 (74,5)	87 (77,0)
Pozitivni status kromosoma Philadelphia (BCR-ABL pozitiven), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Mediana predhodnih linij zdravljenja, n (razpon)	2 (1–6)	2 (1–6)
≥ 3 predhodne linije, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Refraktarni na zadnjo predhodno linijo zdravljenja, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
Predhodno HSCT, n (%)	36 (38,3)	43 (38,1)
Predhodno blinatumomab, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)
Predhodno inotuzumab, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
% blastov v KM ob limfodepleciji, mediana (razpon)	43,5 (0–100)	43,5 (0–100)
% blastov v KM ob limfodepleciji, n (%)		
> 75 %	30 (31,9)	30 (26,5)
> 20 % do 75 %	27 (28,7)	27 (23,9)
5 do 20 %	14 (14,9)	14 (12,4)
< 5 %	23 (24,5)	23 (20,4)
Manjkajo	0	19 (16,8)
Ekstramedularna bolezen ob limfodepleciji, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL = Abelsonova mišja levkemija; BCR = mejna gručna regija (breakpoint cluster region); KM = kostni mozeg; Ž = ženska; HSCT = presaditev krvotvornih matičnih celic; M = moški.

Primarna analiza učinkovitosti je bila ocenjena pri bolnikih, ki so prejeli vsaj eno infuzijo obekabtagen avtolevcela (skupina z infuzijo) v osrednji kohorti IIA študije FELIX (preglednica 6). Od 94 bolnikov v skupini, ki je prejela infuzijo, je bil mediani prejeti odmerek 410×10^6 CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T (razpon: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T). Petinosemdeset bolnikov (90,4 %) je prejelo celoten ciljni odmerek 410×10^6 CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T. Šest bolnikov (6,4 %) je prejelo samo prvi odmerek, primarno zaradi neželenih učinkov (3,2 %), napredovale bolezni (1,1 %), težav s proizvodnjo (1,1 %) in smrti (1,1 %). Mediana časa proizvodnje od prejema levkaferoze do certifikacije izdelka je bila 20 dni (razpon: 17–43 dni), povprečni čas od levkaferoze do infuzije obekabtagen avtolevcela pa 35,5 dneva (razpon: 25–92 dni). Mediana spremljanja (trajanje od prvega infundiranja do presečnega datuma zbiranja podatkov 7. feb. 2024) je bila 20,25 meseca (razpon: 13–30 mesecev).

V okviru sekundarnih izidov je bila stopnja negativnega odziva MRD med preiskovanci skupne stopnje remisije (ORR = CR ali CRi) ocenjena s sekvenciranjem naslednje generacije, verižno reakcijo s polimerazo in pretočno citometrijo.

Preglednica 6: Analiza učinkovitosti (kohorta IIA)

	Skupina z infuzijo (N = 94)	Skupina z levkaferozo (N = 113)
Skupna stopnja remisije (ORR: CR + CRi)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)
95-odstotni IZ (%)	(66,7; 84,7)	(54,1; 72,6)
Popolna remisija (CR) kadarkoli		

	Skupina z infuzijo (N = 94)	Skupina z levkaferozo (N = 113)
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
95-odstotni IZ (%)	(44,7; 65,6)	(39,2; 58,3)
Stopnja negativnega odziva MRD med CR ali CRi (NGS/PCR/pretočna citometrija)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
95-odstotni IZ (%)	(79,3; 95,1)	(79,3; 95,1)
Trajanje remisije (DOR)		
N ^b	72	72
Mediana v mesecih ^c	14,06	14,06
95-odstotni IZ (razpon v mesecih)	(8,18; NO)	(8,18; NO)

KM = kostni mozeg; BOR = najboljši skupni odziv (best overall response) po infundiranju zdravila Aucatzyl; IZ = interval zaupanja; CR = popolna remisija; CRi = popolna remisija z nepopolno obnovo števila zadevnih celic; DOR = trajanje remisije; FACS = fluorescenčno aktivirano sortiranje celic (fluorescence-activated cell sorting); MRD = minimalna preostala bolezen; IRRC = neodvisni odbor za pregled odziva; NO = ni mogoče oceniti; NGS = sekvenciranje naslednje generacije (next-generation sequencing); ORR = skupna stopnja remisije; PCR = verižna reakcija s polimerazo (polymerase chain reaction); SCT = presaditev matičnih celic (stem cell transplantation).

^a Bolniki v remisiji po IRRC s KM z negativnim odzivom MRD, po centralnem ClonoSEQ NGS/PCR/FACS.

^b Bolniki, ki so dosegli BOR za CR ali CRi.

^c S krnjnimi podatki za SCT in druge nove terapije proti raku.

Med bolniki, starimi 26 let ali več, v infundirani skupini (N = 83) je bila stopnja ORR 78,3 % (95-odstotni IZ [interval zaupanja]: 67,9; 86,6) s stopnjo CR 57,8 % (95-odstotni IZ: 46,5; 68,6). Mediana DOR je bila 14,1 meseca (95-odstotni IZ: 8,1; NO [ni mogoče oceniti]) pri odzivnih bolnikih.

Med bolniki, ki so prejeli celotni priporočeni odmerek 410×10^6 CAR-pozitivnih viabilnih celic T, je bila stopnja ORR 81,2 % s stopnjo CR 61,2 %. Mediana DOR je bila 14,1 meseca (95-odstotni IZ: 8,2, NO) pri odzivnih bolnikih. Pri 9 bolnikih (9,6 %), ki niso prejeli ciljnega odmerka, vključno s 6 bolniki, ki so prejeli samo prvi odmerek, je bila stopnja ORR 33,3 % s stopnjo CR 0 %. Mediana DOR je bila 5,2 meseca (95-odstotni IZ: NO, NO) pri odzivnih bolnikih (CRi).

Pri bolnikih, ki so prejeli oba odmerka (N = 88; 93,6 %), so imeli bolniki, ki so prejeli manjši prvi odmerek 10×10^6 celic (> 20 % blastov v KM, večje breme bolezni, N = 56), numerično manjši ORR (75,0 %; 95-odstotni IZ: 61,6; 85,6) kot bolniki, ki so prejeli večji prvi odmerek 100×10^6 celic (≤ 20 % blastov v KM, manjše breme bolezni, N = 32) (87,5 %; 95-odstotni IZ: 71,0; 96,5). Mediana DOR je bila 12,5 meseca (95-odstotni IZ: 7,1; NO) pri odzivnih bolnikih, ki so prejeli manjši prvi odmerek 10×10^6 celic, in 14,2 meseca (95-odstotni IZ: 10,7; NO) pri odzivnih bolnikih, ki so prejeli večji prvi odmerek 100×10^6 celic.

Med bolniki, ki so imeli recidiv pred začetkom novih terapij proti raku, je imelo 46,4 % recidiv, negativen na CD19, 10,7 % recidiv mešane vrste CD19, 42,9 % pa CD19-pozitiven recidiv.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Aucatzyl za eno ali več podskupin pediatrične populacije z B ALL. Za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2.

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove

podatke o zdravlilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Celična kinetika

Farmakokinetika (FK) obekabtagen avtolevcela je bila ocenjena pri 94 bolnikih z r/r CD19+ B ALL, ki so prejeli mediani odmerek 410×10^6 CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T (razpon: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T).

Pri večini bolnikov se je po infuziji prvega odmerka pojavila hitra ekspanzija, ki se je po drugem odmerku nadaljevala do medianega časa maksimalne ekspanzije do najvišje vrednosti ($T_{\max}$) na 14. dan (razpon: 2–55 dni).

Koncentracije CAR-T so se začele zniževati kmalu po 28. dnevu in se stabilizirale v 6. mesecu, največja obstojnost pa je bila opažena po 27,7 meseca.

Na splošno je bila opažena visoka stopnja ekspanzije, ne glede na stanje odziva (CR/CRi v primerjavi z ne-CR/ne-CRi). Skupno 84,6 % (22/26) bolnikov, ki so bili v remisiji, je imelo pri zadnji laboratorijski oceni prisotno obstojnost CAR-T.

Preglednica 7: Povzetek FK-parametrov v periferni krvi glede na BOR (kohorta IIA, skupina z infuzijo)

Parameter metrično	Najboljši skupni odziv		Skupno (N = 94)
	CR/CRi (N = 72)	Ne-CR/CRi (N = 22)	
$C_{\max}$ (kopije/ μ g DNA)			
N	72	22	94
Geometrična sredina (Geo-CV%)	117 381 (206,0)	107 465 (832,7)	114 982 (287,6)
Razpon (min.–maks.)	2120–478 000	129–600 000	129–600 000
$T_{\max}$ (dnevi)			
N	72	22	94
Mediana	14	17	14
Razpon (min.–maks.)	2–55	6–28	2–55
AUC _(0–28d) (kopij/ μ g DNA*dni)			
N	68	14	82
Geometrična sredina (Geo-CV %)	1 089 908 (236,0)	1 404 899 (186,4)	1 138 188 (225,6)
Razpon (min.–maks.)	17 900–6 730 000	176 000–7 230 000	17 900–7 230 000

AUC_(0–28d) = površina pod krivuljo koncentracije v času od 0. do 28. dne; BOR = najboljši skupni odziv; $C_{\max}$ = največja koncentracija; CR = popolna remisija; CRi = popolna remisija z nepopolno obnovo števila zadevnih celic; DNA = deoksiribonukleinska kislina; Geo-CV% = geometrijski koeficient variacije; FK = farmakokinetika; $T_{\max}$ = čas do največje koncentracije.

Bolniki, ki so prejeli prvi deljeni odmerek celic 10×10^6 (> 20 % blastov), so imeli večjo ekspanzijo celic CAR-T ($C_{\max}$ in AUC_{0–28d}) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli prvi deljeni odmerek celic 100×10^6 ($\leq$ 20 % blastov). Po drugi strani pa so imeli bolniki z visoko ekspanzijo pogostejše CRS in ICANS. Zato je veliko tumorsko breme glavni dejavnik tveganja za nastanek CRS in ICANS.

V študiji FELIX je bila povprečna telesna masa 75,75 kg (razpon: 42,6–230,6 kg). Profil FK je primerljiv med bolniki z manjšo (< 75,75 kg) in večjo ($\geq$ 75,75 kg) telesno maso.

Posebne populacije

Spol ali starost (mlajši od 65 let, med 65 in 74 leti ter med 75 in 84 leti) nista imela pomembnega

vpliva na farmakokinetične lastnosti zdravila Aucatzyl (C_{max} , AUC_{0-28d} ali obstojnost).

Podatki pri populaciji nebelcev (preglednica 5) so preveč omejeni, da bi bilo mogoče sklepati na vpliv rase na FK-parametre.

Študije o jetrni in ledvični okvari pri uporabi zdravila Aucatzyl niso bile opravljene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Aucatzyl vsebuje gensko spremenjene človeške celice T, zato ni reprezentativnih *in vitro* testov, modelov *ex vivo* ali modelov *in vivo*, ki bi lahko natančno opredelili toksikološke lastnosti zdravila za ljudi. Zato tradicionalne toksikološke študije, ki se uporabljajo za razvoj zdravil, niso bile opravljene.

Z zdravilom Aucatzyl niso bile opravljene študije kancerogenosti ali genotoksičnosti. Študije za oceno učinkov zdravila Aucatzyl na plodnost, razmnoževanje in razvoj niso bile opravljene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev edetat

Fosfatna pufrska fiziološka raztopina: kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, dinatrijev fosfat, kalijev klorid, voda za injekcije

raztopina humanega albumina

dimetilsulfoksid (DMSO)

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

6 mesecev pri $\leq -150\text{ °C}$.

Odtaljeno zdravilo: 1 uro pri sobni temperaturi.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo Aucatzyl je treba shranjevati v parni fazi tekočega dušika ($\leq -150\text{ °C}$) in mora ostati zamrznjeno, dokler bolnik ni pripravljen na zdravljenje, da se zagotovi razpoložljivost viabilnih celic za dajanje bolniku. Odtaljenega zdravila se ne sme ponovno zamrzniti. Zdravila se ne sme obsevati pred uporabo ali med njo, saj bi to lahko povzročilo njegovo inaktivacijo.

Za pogoje shranjevanja in trajanje po odtalitvi zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

Etilen vinil acetatna infuzijska(e) vreča(e) z zatesnjeno polnilno cevko in 2 razpoložljivima priključkoma za iglo, ki vsebuje 10–20 ml (vreče po 50 ml) ali 30–70 ml (vreče po 250 ml) celične disperzije. En individualni režim zdravljenja vključuje 3 infuzijske vreče ali več za skupni odmerek 410×10^6 CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T. Vsaka infuzijska vreča je posamično pakirana v zunanji ovoj in vstavljena v kovinsko kaseto. Kovinske kasete so pakirane v modularni kriogeni komplet za pakiranje ModPak. V en vsebnik ModPak se prilegajo 4 kasete. Za prevoz največ 7 kaset bosta morda potrebna dva vsebnika ModPak.

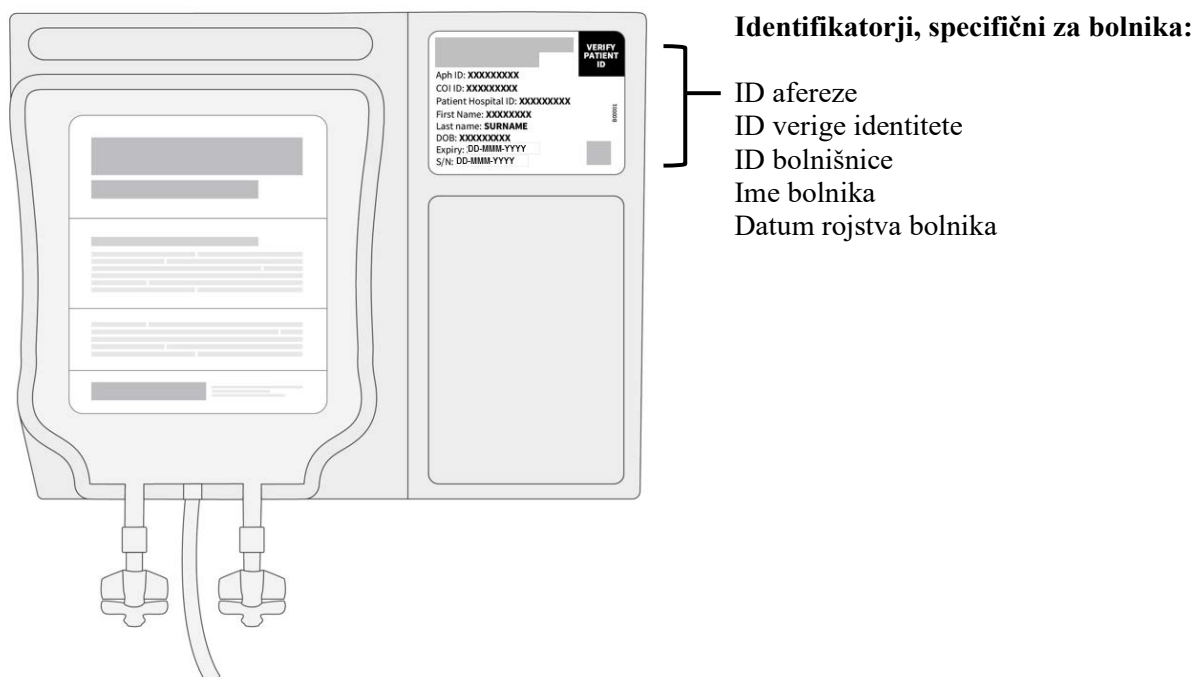
6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravila se ne sme obsevati pred uporabo ali med njo, saj bi to lahko povzročilo njegovo inaktivacijo.

Prejem in shranjevanje zdravila Aucatzyl

- Zdravilo Aucatzyl je dobavljeno v plinski fazi v kriogenskem vsebniku za prevoz s tekočim dušikom ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$).
- Preverite bolnikovo identiteto. Odprite kriogenski vsebnik za prevoz ter iz njega vzemite RfIC in kovinsko(e) kaseto(e). Odprite kovinsko(e) kaseto(e), da vzamete infuzijske vreče v brezbarvnem zunanem ovoju. Bolnikova identiteta mora ustrezati identifikatorjem bolnika na RfIC za zdravilo Aucatzyl, ki jih najdete znotraj kriogenskega vsebnika za prevoz in na nalepkah infuzijskih vreč (glejte slika 2).
- Čas izven okolja s tekočim dušikom v plinski fazi je treba omejiti na absolutni minimum, da se prepreči prezgodnja odtalitev zdravila (priporočljiv čas je največ 90 sekund).
- Če se bolnikova identiteta ne ujema z RfIC ali nalepko: Zdravila ne infundirajte. Obrnite se na družbo Autolus na telefonski številki 00800 0825 0829, če obstajajo neskladja med nalepko in bolnikovimi identifikatorji.
- Infuzijsko(e) vrečo(e) pustite v kovinski(ih) kaseti(ah), zdravilo Aucatzyl prenesite v plinsko fazo tekočega dušika z nadzorovanim dostopom za shranjevanje pri $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ na kraju samem (do pripravljenosti za prenos, odtalitev in infundiranje).

Slika 2: Identifikatorji, specifični za bolnika



Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo Aucatzyl je treba v prostorih ustanove prenašati v zaprtih neprepustnih vsebnikih, ki so odporni na udarce.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene človeške krvne celice. Za preprečitev morebitnega prenosa infekcijskih bolezni morajo zdravstveni delavci, ki ravnaajo z zdravilom Aucatzyl, upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (nositi rokavice, zaščitna oblačila in zaščito za oči).

Načrtovanje pred pripravo zdravila Aucatzyl

Za bolnikovo serijo specifična RfIC in načrtovalnik urnika odmerjanja najdete v kriogenskem vsebniku za prevoz.

Potrdite ujemanje bolnikovih identifikatorjev na RfIC in infuzijskih vrečah (glejte slika 2).

1. Zagotovite, da so na voljo rezultati ocene KM bolnika (glejte poglavje 4.2, Ocena kostnega mozga).
2. Načrtovalnik urnika odmerjanja za zdravilo Aucatzyl, priložen RfIC, je v pomoč pri določitvi ustreznega režima odmerjanja na 1. dan (3 dni [± 1 dan] po dokončanju limfodeplecijske kemoterapije) in 10. dan (± 2 dni). Na načrtovalnik urnika odmerjanja zabeležite naslednje podatke:
 - a. Odstotek blastov iz ocene bolnikovega KM.
 - b. Serijska(e) številka(e) vreče z zdravilom Aucatzyl; število vreč, potrebnih za vsako odmerjanje; in določena količina, ki jo je treba injicirati s pomočjo injekcijske brizge (za odmerek 10×10^6), prepisano iz RfIC.
3. Izpolnjen načrtovalnik urnika odmerjanja zdravila Aucatzyl bo zdravniku pomagal pri določanju števila vreč in ustreznih odmerkov ter pri pripravi zdravila Aucatzyl za 1. dan in 10. dan (± 2 dni), glejte slika 1.

Prevoz in odtalitev pred infundiranjem

- Na podlagi izpolnjenega načrtovalnika urnika odmerjanja prenesite SAMO kaseto(e)/infuzijsko(e) vrečo(e), potrebno(e) za dan odmerjanja, iz skladišča s plinsko fazo tekočega dušika na kraju samem v ustrezno posodo za prenos (tj. kriogeni vsebnik za prenos s plinsko fazo tekočega dušika, ki ohranja temperaturo ≤ -150 °C) za prenos do mesta odtaljevanja vreč.
- Prenesite potrebne kasete eno po eno, pri tem pa preverite serijske številke vreč zdravila Aucatzyl in bolnikove identifikatorje na vsaki nalepki infuzijske vreče (glejte slika 2).
- Čas izven okolja s tekočim dušikom v plinski fazi je treba omejiti na absolutni minimum, da se prepreči prezgodnja odtalitev zdravila (priporočljiv čas je največ 90 sekund).
- Če je na dan odmerjanja potrebna več kot ena infuzijska vreča, odtalite infuzijske vreče eno po eno; naslednjih vreč ne vzemite iz skladišča s plinsko fazo tekočega dušika (≤ -150 °C), dokler ni infundiranje prejšnje vreče končano.
- Infuzijsko vrečo zdravila Aucatzyl pustite v zunanjem ovoju in odtalite pri 37 °C v vodni kopeli ali aparatu za odtaljevanje, tako da v infuzijski vreči ni več vidnih zamrznjenih skupkov. Vsako vrečo je treba nežno masirati, dokler se celice ne odtalijo. Odtalitev ene infuzijske vreče traja od 2 do 8 minut. Takoj po končanem odtaljevanju odstranite iz vodne kopeli ali aparata za odtaljevanje. Previdno odstranite infuzijsko vrečo iz zunanjega ovoja in pazite, da ne poškodujete vreče in priključkov.
- Vsebine vreče nežno premešajte, da se skupki celičnega materiala dispergirajo, in zdravilo takoj dajte bolniku.
- Odtaljenega zdravila ne zamrzujte ali shranjujte v hladilniku.

Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materialom humanega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda prišli v stik z zdravilom Aucatzyl, je treba razkužiti z ustreznim razkužilom.

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila

Neuporabljeno zdravilo in vse snovi, ki so bile v stiku z zdravilom Aucatzyl (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstraniti kot potencialno infektivne odpadke skladno z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom humanega izvora.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1951/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO
UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO
PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Autolus Limited
(The Nucleus)
Marshgate
Stevenage SG1 1FR
Velika Britanija

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Ključni elementi:

Razpoložljivost tocilizumaba in usposobljenost mesta

Imetnik dovoljenja za promet bo zagotovil, da so bolnišnice in z njimi povezani centri, ki izdajajo zdravilo Aucatzyl, usposobljeni v skladu z dogovorjenim programom nadzorovanega dostopa, tako da:

- zagotovi takojšnji dostop do tocilizumaba na kraju samem za vsakega bolnika pred infundiranjem zdravila Aucatzyl. V izjemnih primerih, ko tocilizumab ni na voljo, mora zdravstveni center imeti dostop do ustreznih alternativnih ukrepov namesto tocilizumaba za zdravljenje CRS;
- zagotovi, da so zdravstveni delavci, vključeni v zdravljenje bolnika, zaključili izobraževalni program.

Izobraževalno gradivo/varnostni nasveti

Pred začetkom prodaje zdravila Aucatzyl v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dogovoriti z nacionalnim pristojnim organom glede vsebine in oblike izobraževalnega gradiva.

Vodnik za zdravstvene delavce

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da se v vsaki državi članici, v kateri se zdravilo Aucatzyl trži, vsem zdravstvenim delavcem, ki bodo predpisovali, izdajali in dajali zdravilo Aucatzyl, zagotovi dokument s smernicami za:

- spremljanje in obravnavo CRS in nevroloških znakov in simptomov;
- spremljanje in obravnavo ICANS;
- zagotovitev, da se resni neželeni učinki, ki kažejo na CRS ali ICANS, ustrezno in primerno poročajo;
- zagotovitev, da je pred infundiranjem zdravila Aucatzyl na voljo takojšen dostop do tocilizumaba, zaviralca receptorja IL-6, 24 ur na dan. V izjemnih primerih, ko tocilizumab ni na voljo, mora zdravstveni center imeti dostop do ustreznih alternativnih ukrepov namesto tocilizumaba za zdravljenje CRS;
- zagotovitev informacij o tveganju za preveliko odmerjanje in napakah pri jemanju zdravila;
- zagotovitev informacij o tveganju za sekundarne malignosti, ki izvirajo iz celic T;
- zagotovitev informacij o varnosti in učinkovitosti v dolgoročnih spremljevalnih študijah ter o pomembnosti sodelovanja v takšnih študijah.

Kartica za bolnika

Za informiranje bolnikov in podajanje razlag o naslednjem:

- tveganja CRS in ICANS, povezana z zdravilom Aucatzyl;
- o simptomih je treba takoj obvestiti lečečega zdravnika;
- ostati morajo v bližini lokacije (v območju 2 ur vožnje), kjer so zdravilo Aucatzyl prejeli, še vsaj 4 tedne po infundiranju zdravila Aucatzyl;
- da bolnik ne more darovati organov ali krvi;
- s seboj mora vedno imeti kartico za bolnika;

- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za nadaljnjo opredelitev dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Aucatzyl pri odraslih bolnikih z recidivno ali refraktarno akutno limfoblastno levkemijo B-celičnih prekursorjev mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate dolgoročne spremljevalne študije bolnikov, predhodno zdravljenih z obekabtagen avtolevcelom, v skladu z dogovorjenim protokolom.	30. junij 2039
Neintervencijska varnostna študija po pridobitvi dovoljenja: Da bi nadalje opredelili dolgoročno varnost in učinkovitost zdravila Aucatzyl pri odraslih bolnikih z recidivno ali refraktarno akutno limfoblastno levkemijo B-celičnih prekursorjev, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izvesti in predložiti rezultate prospektivne študije na podlagi podatkov iz registra.	30. junij 2045

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za potrditev dolgoročne učinkovitosti in varnosti zdravila Aucatzyl pri odraslih bolnikih z recidivno ali refraktarno akutno limfoblastno levkemijo prekursorjev celic B mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate klinične študije FELIX, odprte enokračne študije faze Ib/II z obekabtagen avtolevcelom pri odraslih bolnikih z recidivno ali refraktarno akutno limfoblastno levkemijo prekursorjev celic B.	30. junij 2029
Da bi potrdili učinkovitost in varnost zdravila Aucatzyl pri odraslih bolnikih z recidivno ali refraktarno akutno limfoblastno levkemijo prekursorjev celic B mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti rezultate prospektivne, neintervencijske študije, ki preučuje učinkovitost in varnost na podlagi podatkov iz istega registra kot je uporabljen za opredelitev dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Aucatzyl, v skladu z dogovorjenim protokolom.	31. julij 2030

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

NALEPKA NA VSEBNIKU MODPAK

1. IME ZDRAVILA

Aucatzyl 410 × 10⁶ celic disperzija za infundiranje
obekabtagen avtolevcel (CAR+ viabilne celice T)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Avtologne obogatene človeške celice T, transducirane *ex vivo* z lentivirusnim vektorjem, ki izraža himerni antigenski receptor (CAR) proti CD-19.

To zdravilo vsebuje celice humanega izvora.

Vsebina: 410 × 10⁶ CAR+ viabilnih celic T v koncentraciji, odvisni od serije.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: dinatrijev edetat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, dinatrijev fosfat, kalijev klorid, voda za injekcije, dimetilsulfoksid, raztopina humanega albumina. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje

Ciljni odmerek se lahko dobavi v enem ali dveh vsebnikih ModPak. Vsak vsebnik ModPak lahko vsebuje do 4 kasete z različnimi konfiguracijami vreč.

Pakiranje 1/1

Pakiranje 1/2

Pakiranje 2/2

Pred uporabo preberite certifikat o sprostitvi zdravila za infundiranje.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Pred uporabo preberite certifikat o sprostitvi zdravila za infundiranje.

Glejte načrtovalnik urnika odmerjanja za navodila o ustreznem režimu odmerjanja, specifičnega za bolnika.

Intravenska uporaba.

STOP Preverite ID bolnika.

NE uporabljajte levkodeplecijskega filtra.

NE obsevajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Prevažajte in shranjujte v plinski fazi tekočega dušika ($\leq -150\text{ °C}$). Uporabite v 1 uri po odtalitvi. Ne zamrzujte ponovno.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje človeške celice. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z odpadki človeškega izvora.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1951/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Aph ID:
COI ID:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI
--

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

19. INFORMACIJE O DOBAVNI VERIGI
--

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJI VSEBNIK (KASETA)

1. IME ZDRAVILA

Aucatzyl 410 $\times 10^6$ celic disperzija za infundiranje
obekabtagen avtolevcel (CAR+ viabilne celice T)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Avtologne obogatene človeške celice T, transducirane *ex vivo* z lentivirusnim vektorjem, ki izraža himerni antigenski receptor (CAR) proti CD-19.

To zdravilo vsebuje celice humanega izvora.

Vsebina:

$\leq 100 \times 10^6$ CAR+ viabilnih celic T v koncentraciji, odvisni od serije.

100×10^6 CAR+ viabilnih celic T v koncentraciji, odvisni od serije.

$\leq 300 \times 10^6$ CAR+ viabilnih celic T v koncentraciji, odvisni od serije.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: dinatrijev edetat, kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, dinatrijev fosfat, kalijev klorid, voda za injekcije, dimetilsulfoksid, raztopina humanega albumina. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje

Konfiguracija vreče 10×10^6
10 ml na vrečo

Konfiguracija vreče 100×10^6
10–20 ml na vrečo

Odmerek je možno suspendirati v eno ali več infuzijskih vreč.

Konfiguracija vreče 100×10^6
30–70 ml na vrečo

Konfiguracija vreče 300×10^6
30–70 ml na vrečo

Odmerek je možno suspendirati v eno ali več infuzijskih vreč.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Specificirani volumen izvlecite z brizgo (konfiguracija vreče 10×10^6).

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Pred uporabo preberite certifikat o sprostitvi zdravila za infundiranje.

Glejte načrtovalnik urnika odmerjanja za navodila o ustreznem režimu odmerjanja, specifičnega za bolnika.

Intravenska uporaba.

STOP Preverite ID bolnika.

NE uporabljajte levkodeplecijskega filtra.

NE obsevajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE
--

Prevažajte in shranjujte v plinski fazi tekočega dušika ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$). Uporabite v 1 uri po odtalitvi. Ne zamrzujte ponovno.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje človeške celice. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami za ravnanje z odpadki človeškega izvora.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1951/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Aph ID:

COI ID:

ID bolnišnice:

Ime:

Priimek:

Datum rojstva:
S/N:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

INFUZIJSKA VREČA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Aucatzyl 410×10^6 celic disperzija za infundiranje
obekabtagen avtolevcel (CAR+ viabilne celice T)
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Specificirani volumen izvlecite z brizgo (konfiguracija vreče 10×10^6).

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Pred uporabo preberite Potrdilo o sprostitvi za infundiranje.
NE uporabljajte levkodeplecijskega filtra.
NE obsevajte.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Aph ID:
COI ID:
ID bolnišnice:
Ime:
Priimek:
Datum rojstva:
S/N:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

Konfiguracija vreče 10×10^6
10 ml na vrečo
Vsebuje: $\leq 100 \times 10^6$ CAR+ viabilnih celic T.

Konfiguracija vreče 100×10^6
10–20 ml na vrečo
Vsebuje: $\leq 100 \times 10^6$ CAR+ viabilnih celic T
Odmerek je možno suspendirati v eno ali več infuzijskih vreč.

Konfiguracija vreče 100×10^6
30–70 ml na vrečo
Vsebuje: 100×10^6 CAR+ viabilnih celic T.

Konfiguracija vreče 300×10^6
30–70 ml na vrečo

Vsebuje: $\leq 300 \times 10^6$ CAR+ viabilnih celic T.
Odmerek je možno suspendirati v eno ali več infuzijskih vreč.

6. DRUGI PODATKI

STOP Preverite ID bolnika.

Samo za avtologno uporabo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAVEDENI V CERTIFIKATU O SPROSTITVI ZDRAVILA ZA INFUNDIRANJE (RfIC), KI JE PRILOŽENO VSAKI POŠILJKI ZA ENEGA BOLNIKA

1. IME ZDRAVILA

Aucatzyl 410×10^6 celic disperzija za infundiranje
obekabtagen avtolevcel (CAR+ viabilne celice T)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Avtologne obogatene človeške celice T, transducirane *ex vivo* z lentivirusnim vektorjem, ki izraža himerni antigenski receptor (CAR) proti CD-19.

3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT, IN ODMEREK ZDRAVILA

Ciljni odmerek	410×10^6 CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T
-----------------------	---

Konfiguracija vreče: 10×10^6 CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T (modra vreča)		
Serijska številka vreče DP		
Število vreč za odmerek 10×10^6	1	Vreča
Volumen na vrečo	10	ml
Število CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T v vreči		$\times 10^6$
Volumen, ki se aplicira z brizgo za dovajanje 10×10^6 CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T		ml

Konfiguracija vreče: 100×10^6 CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T (oranžna vreča)		
Serijska(e) številka(e) vreče DP		
Število vreč, potrebnih za odmerek 100×10^6		Vreča(e)
Volumen na vrečo		ml
Število CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T v eni vreči		$\times 10^6$
Volumen, ki se aplicira z infuzijo	Cela(e) vreča(e)	

Konfiguracija vreče: 300×10^6 CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T (rdeča vreča)		
Serijska(e) številka(e) vreče DP		
Število vreč, potrebnih za odmerek 300×10^6		Vreča(e)
Volumen na vrečo		ml
Število CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T v eni vreči		$\times 10^6$
Volumen, ki se aplicira z infuzijo	Cela(e) vreča(e)	

4. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Intravenska uporaba.

STOP Preverite ID bolnika.

NE uporabljajte levkodeplecijskega filtra.

NE obsevajte.

Glejte načrtovalnik urnika odmerjanja za navodila o ustreznem režimu odmerjanja, specifičnega za bolnika.

5. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ta dokument shranite in ga imejte pri roki med pripravo zdravila Aucatzyl za aplikacijo.

Samo za avtologno uporabo.

Za nujna vprašanja se obrnite na Autolus Patient Scheduling na 00800 0825 0829.

6. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Prevažajte in shranjujte v plinski fazi tekočega dušika ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Uporabite v 1 uri po odtalitvi.

Odtaljenega zdravila ne zamrzujte ali shranjujte v hladilniku.

7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Datum izteka roka uporabnosti zdravila:

8. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom humanega izvora.

9. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

ID verige identitete (CoI): CHG2344

Enotna evropska koda:

Identifikator afereze:

ID bolnikove bolnišnice:

Ime bolnika:

Srednje ime bolnika:

Priimek bolnika:

Datum rojstva:

10. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM
--

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Nemčija

11. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/25/1951/001

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Aucatzyl 410×10^6 celic disperzija za infundiranje obekabtagen avtolevcel (CAR+ viabilne celice T)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom dajanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Zdravnik vam bo dal kartico za bolnika. Natančno preberite in upoštevajte navodila na kartici.
- Kartico za bolnika vedno pokažite zdravniku ali medicinski sestri, kadar ju obiščete ali greste v bolnišnico.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Aucatzyl in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Aucatzyl
3. Kako uporabljati zdravilo Aucatzyl
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Aucatzyl
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Aucatzyl in za kaj ga uporabljamo

Aucatzyl je zdravilo za gensko terapijo, ki vsebuje učinkovino obekabtagen avtolevcel. Zdravilo je bilo narejeno posebej za vas iz vaših lastnih celic T. Celice T so vrsta belih krvničk, ki so pomembne za pravilno delovanje vašega imunskega sistema (telesnega obrambnega mehanizma).

Zdravilo Aucatzyl je zdravilo proti raku, ki se uporablja pri odraslih, starih 26 let ali več, za zdravljenje akutne limfoblastne levkemije celic B (B ALL – B cell acute lymphoblastic leukaemia), vrste krvnega raka, ki prizadene bele krvničke v kostnem mozgu, imenovane limfoblasti B. Uporablja se, kadar se rak ponovi (recidiv) ali se z dosedanjim zdravljenjem ne izboljša (refraktarna bolezen).

Učinkovina v zdravilu Aucatzyl, obekabtagen avtolevcel, vsebuje bolnikove lastne celice T, ki so bile v laboratoriju gensko spremenjene, tako da proizvajajo beljakovino, imenovano himerni antigenski receptor (CAR – chimeric antigen receptor). CAR se lahko veže na drugo beljakovino na površini rakavih celic, imenovano CD19. Ko bolnik prejme infuzijo zdravila Aucatzyl, se spremenjene celice T pritrdijo na rakave celice in jih uničijo, s čimer pomagajo odstraniti raka iz telesa.

Če imate kakršna koli vprašanja o delovanju zdravila Aucatzyl ali o tem, zakaj vam je bilo to zdravilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Aucatzyl

Zdravila Aucatzyl ne smete prejeti

- če ste alergični na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da ste alergični, se posvetujte z zdravnikom.
- če ne morete prejeti zdravljenja, imenovanega limfodeplecijska kemoterapija, ki se uporablja za zmanjšanje števila belih krvnih celic v krvi (glejte tudi poglavje 3, Kako uporabljati zdravilo Aucatzyl).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Aucatzyl je izdelano iz vaših lastnih belih krvnih celic in se sme uporabiti samo za vas (avtologna uporaba).

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Aucatzyl, se lahko razvijejo nove rakave bolezni. Obstajajo poročila o bolnikih, pri katerih se je po zdravljenju s podobnimi zdravili razvil rak celic T. Če opazite kakršno koli novo oteklino bezgavk (limfnih vozlov) ali spremembe na koži, kot so novi izpuščaji ali bulice, se posvetujte z zdravnikom.

Testi in pregledi

Preden boste dobili zdravilo Aucatzyl

Zdravnik bo opravil preglede, da bo ugotovil, kako naj se vam Aucatzyl daje oziroma ali potrebujete dodatna zdravila (glejte tudi poglavje 3, Kako uporabljati zdravilo Aucatzyl). Na podlagi rezultatov testov lahko vaš zdravnik odloži ali spremeni načrtovano zdravljenje z zdravilom Aucatzyl.

Zdravnik bo opravil naslednje teste in preglede:

- Preveril bo, ali imate kakšne težave s pljuči, srcem, jetri ali ledvicami.
- Pozoren bo na znake okužbe; morebitne okužbe je treba zdraviti, preden boste dobili zdravilo Aucatzyl.
- Preveril bo, ali imate znake in simptome bolezni presadka proti gostitelju (GvHD - graft versus host disease), če ste imeli v zadnjih 3 mesecih presaditev matičnih celic (postopek, pri katerem se bolnikov kostni mozeg nadomesti z novim kostnim mozgom). GvHD se pojavi, ko presajene celice napadejo vaše telo in povzročijo simptome, kot so izpuščaji, siljenje na bruhanje, bruhanje, driska in krvavo blato.
- Preveril bo, ali imate oz. ste imeli bolezni, ki vplivajo na osrednji živčni sistem. To vključuje stanja, kot so epilepsija, možganska kap, hude poškodbe možganov ali duševne bolezni v zadnjih 3 mesecih.
- Preveril bo, ali se rak slabša. Simptomi poslabšanja raka lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, šibkost, krvavitev iz dlesni in pojavljanje modric.
- Preveril bo, ali se je rak razširil v možgane.
- Preveril bo vašo kri glede sečne kisline in števila rakavih celic v krvi. To bo pokazalo, ali obstaja verjetnost, da se pri vas razvije stanje, imenovano sindrom tumorske lize. Za preprečevanje tega stanja vam bodo morda predpisali zdravila.
- Preveril bo, ali imate okužbo s hepatitisom B, hepatitisom C ali HIV. Morda boste morali prej opraviti zdravljenje katere koli od teh okužb, preden vam bo mogoče predpisati zdravilo Aucatzyl.
- Preverite, ali ste bili v zadnjih 6 tednih cepljeni ali nameravate biti cepljeni v naslednjih nekaj mesecih.

Predn prejmete zdravilo Aucatzyl, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če se katero koli od zgoraj navedenih stanj nanaša na vas ali če niste prepričani.

Ko prejmete zdravilo Aucatzyl

Takoj obvestite zdravnika ali medicinsko sestro ali takoj poiščite nujno pomoč, če se pojavi kateri koli od naslednjih simptomov:

- Zvišana telesna temperatura in mrzlica, nizek krvni tlak in nizka vsebnost kisika v krvi, kar lahko povzroči simptome, kot so hitro ali neenakomerno bitje srca in zasoplost. To so lahko znaki resne težave, imenovane sindrom sproščanja citokinov (CRS - cytokine release syndrome). Za druge simptome CRS glejte poglavje 4.
- Izguba zavesti ali zmanjšana raven zavesti, neprostovoljno tresenje (tremor), epileptični napadi, težave z govorom, nerazumljiv govor in težave pri razumevanju govora. To so lahko znaki resnih težav z živčnim sistemom, imenovanih sindrom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS - immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome).
- Občutek toplote, zvišana telesna temperatura, mrzlica ali drgetanje, vneto grlo ali razjede v ustih. To so lahko znaki okužbe, ki jo lahko povzroča nizka raven belih krvničk, imenovanih nevtrofilci.
- Občutek velike utrujenosti, šibkosti in zasoplosti. To so lahko znaki nizke ravni rdečih krvničk (anemija).
- Večja nagnjenost h krvavitvam in modricam. To so lahko znaki nizke ravni krvnih ploščic, sestavin, ki pomagajo pri strjevanju krvi (trombocitopenija).

Če karkoli od zgoraj navedenega velja za vas (ali niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Da bi zmanjšali zgornja tveganja, vas bodo 14 dni po prvi infuziji dnevno spremljali glede neželenih učinkov. Zdravnik se bo odločil, kako pogosto boste po prvih 14 dneh nadzorovani, in bo nadzor nadaljeval vsaj še 4 tedne po tem. Zdravnik bo morda moral predpisati dodatna zdravila za nadzor neželenih učinkov, npr. glukokortikosteroide, tocilizumab in/ali antibiotike.

Zdravnik bo redno preverjal vaše krvne vrednosti, saj se lahko število krvnih celic zmanjša ali, če je že nizko, ostane nizko.

Vsaj 4 tedne ostanite v bližini (v območju 2 ur vožnje) zdravstvenega centra, kjer vam je bilo dano zdravilo Aucatzyl. Glejte poglavje 3.

Prosili vas bodo, da se vključite v dolgoročno spremljanje ali register, da bi bolje razumeli dolgoročne učinke zdravila Aucatzyl.

Ne darujte krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev.

Otroci in mladostniki

Zdravila Aucatzyl se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Aucatzyl

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Preden vam dajo zdravilo Aucatzyl, zdravnika ali medicinsko sestro obvestite zlasti v primeru, da:

- jemljete katero koli zdravilo, ki oslabi imunski sistem, kot so kortikosteroidi, saj lahko ta zdravila vplivajo na delovanje zdravila Aucatzyl;
- ste predhodno prejeli zdravljenje, ki cilja na beljakovino CD19.

Cepiva

Nekaterih cepiv, imenovanih živa cepiva, ne smete prejeti:

- v 6 tednih pred kratkim ciklom kemoterapije (imenovano limfodeplecijska kemoterapija) za pripravo telesa na zdravilo Aucatzyl;
- med zdravljenjem z zdravilom Aucatzyl;
- po zdravljenju, medtem ko imunski sistem okreva.

Če potrebujete kakšno cepljenje, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo. To je zato, ker učinki zdravila Aucatzyl pri nosečnicah ali doječih ženskah niso znani in lahko škodujejo nerojenemu otroku ali dojenčku.

Pred začetkom zdravljenja boste opravili test za ugotavljanje nosečnosti. Zdravilo Aucatzyl se sme dajati samo, če rezultat pokaže, da niste noseči. Med zdravljenjem z zdravilom Aucatzyl morate uporabljati kontracepcijo. Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči po zdravljenju z zdravilom Aucatzyl, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Najmanj 8 tednov po infuzijah ne vozite in ne uporabljajte orodij ali strojev oz. se ne udeležujte dejavnosti, ki zahtevajo pozornost. Zdravilo Aucatzyl lahko povzroči težave, kot so spremenjena ali zmanjšana zavest, zmedenost in krči (epileptični napadi). Glejte poglavje 4, Možni neželeni učinki.

Zdravilo Aucatzyl vsebuje natrij, kalij in dimetilsulfoksid (DMSO).

To zdravilo vsebuje 1131 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske soli) na celotni odmerek. To je enako 57 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odraslo osebo.

To zdravilo vsebuje 39 mg kalija na odmerek. To morajo upoštevati bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic ali bolniki z nadzorovanim vnosom kalija.

Zdravilo Aucatzyl vsebuje tudi DMSO, ki lahko povzroči hude alergijske reakcije.

3. Kako uporabljati zdravilo Aucatzyl

Darovanje lastnih krvnih celic za izdelavo zdravila Aucatzyl

Aucatzyl je izdelan iz vaših lastnih belih krvnih celic.

- Zdravnik vam bo odvzel nekaj krvi s pomočjo cevke (katetra), ki jo bo vstavil v žilo.
- Del vaših belih krvnih celic bo ločen od krvi, preostanek krvi pa se vrne v telo. To se imenuje „levkafereza“ in lahko traja od 3 do 6 ur.
- Vaše bele krvne celice se uporabijo za izdelavo zdravila Aucatzyl, ki je posebej prilagojeno za vas. To lahko traja približno 21 dni.

Druga zdravila, ki jih boste prejeli pred zdravilom Aucatzyl

- Od 6. do 3. dne pred prejemom zdravila Aucatzyl boste prejeli vrsto zdravljenja, imenovano limfodeplecijska kemoterapija. To bo omogočilo, da se spremenjene celice T v zdravilu Aucatzyl razmnožijo v vašem telesu po tem, ko vam bo zdravilo Aucatzyl dano. Odvisno od vašega odziva na kemoterapijo je mogoče, da se zdravljenje z zdravilom Aucatzyl zamakne.

- Pred začetkom limfodeplecijske kemoterapije je potrebna ocena kostnega mozga, da se določi količina zdravila Aucatzyl, ki vam jo bodo dali v prvi in drugi infuziji.
- Približno 30 minut pred dajanjem zdravila Aucatzyl boste prejeli paracetamol in difenhidramin (protialergijsko zdravilo). To je za preprečevanje reakcij na infuzijo in zvišanja telesne temperature.

Kako uporabljati zdravilo Aucatzyl

Zdravilo Aucatzyl vam bo predpisal zdravnik v specializiranem zdravstvenem centru, ki ima izkušnje z uporabo tega zdravila.

- Zdravnik bo preveril, ali je bilo zdravilo Aucatzyl pripravljeno iz vaše krvi, tako da bo preveril, ali podatki za identifikacijo bolnika na infuzijski vreči zdravila Aucatzyl ustrezajo vašim podatkom.
- Zdravilo Aucatzyl se daje z infuzijo (kapalno) v veno.
- Zdravilo Aucatzyl boste dobili v 2 infuzijah v razmiku približno 9 dni, da se doseže celoten ciljni odmerek. Prva infuzija traja največ 10 minut. Če opazite kakršne koli neželene učinke, takoj obvestite zdravnika. Druga infuzija običajno traja manj kot eno uro.
- Količina zdravila Aucatzyl, ki se daje v prvi in drugi infuziji, je odvisna od stopnje levkemije. Odmerek obekabtagen avtolevecela, ki se daje v prvi in drugi infuziji, se prilagodi glede na resnost vaše levkemije. Vendar pa skupni ciljni odmerek ostane nespremenjen ne glede na to, kako napredovala je vaša levkemija.

Če ste v dvomih glede tega, kako se vam daje zdravilo Aucatzyl, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

Po prejemu prvega odmerka zdravila Aucatzyl

- Vsaj 4 tedne ostanite v bližini (v območju 2 ur vožnje) zdravstvenega centra, v katerem ste prejeli zdravilo.
- Po prvi infuziji vas bodo 14 dni dnevno spremljali, da bo zdravnik lahko preveril, ali zdravljenje deluje, in vam po potrebi pomagal pri morebitnih neželenih učinkih, kot so CRS, ICANS ali okužbe (glejte poglavje 2, Opozorila in previdnostni ukrepi).
- Zdravnik bo presodil, ali se bo drugi odmerek zdravila Aucatzyl nadaljeval kot načrtovano. Če se pojavijo resni simptomi, bo morda treba drugi odmerek odložiti ali zdravljenje prekiniti. Po drugem odmerku morate biti 14 dni po infuziji dnevno nadzorovani glede morebitnih neželenih učinkov, kot pri prvi infuziji.

Če izpustite obisk pri zdravniku

Če zamudite termin, čim prej pokličite zdravnika ali bolnišnico, da se dogovorite za nov obisk.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Zdravilo Aucatzyl lahko povzroči neželene učinke, ki so lahko resni ali smrtno nevarni. **Takoj obvestite zdravnika**, če po infuziji zdravila Aucatzyl opazite kateri koli od naslednjih neželenih učinkov:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- Zvišana telesna temperatura in mrzlica, nizek krvni tlak in nizka vsebnost kisika v krvi, kar lahko povzroči simptome, kot so hitro ali neenakomerno bitje srca in zasoplost. To so lahko znaki resne težave, imenovane sindrom sproščanja citokinov (CRS). Drugi simptomi sindroma sproščanja citokinov so siljenje na bruhanje, bruhanje, driska, utrujenost, bolečine v mišicah, bolečine v sklepih, oteklina, glavobol, popuščanje srca, odpoved pljuč in ledvic ter okvara jeter.
- Izguba zavesti ali zmanjšana raven zavesti, neprostovoljno tresenje (tremor), konvulzije, težave z govorom, nerazumljiv govor in težave pri razumevanju govora. To so lahko znaki resnih težav z živčnim sistemom, imenovanih sindrom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS).
- Občutek toplote, zvišana telesna temperatura, mrzlica ali drgetanje, razjede v ustih ali vneto grlo. To so lahko znaki okužbe.
- Občutek velike utrujenosti, šibkosti in zasoplosti. To so lahko znaki nizke ravni rdečih krvničk (anemija).
- Nenormalno nizka raven nevtrofilcev, vrste belih krvničk (nevtropenija), ki lahko poveča tveganje za okužbe.
- Večja nagnjenost h krvavitvam in modricam. To so lahko znaki nizke ravni trombocitov, sestavin, ki pomagajo pri strjevanju krvi (trombocitopenija).

Če se po jemanju zdravila Aucatzyl pojavi kateri koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, **takoj poiščite nujno medicinsko pomoč.**

Drugi možni neželeni učinki

Drugi neželeni učinki so navedeni spodaj. Če se ti neželeni učinki poslabšajo ali postanejo resni, ali če vas skrbijo, takoj obvestite zdravnika.

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- nizko število belih krvničk (levkopenija)
- nizka raven limfocitov, vrsta belih krvničk (limfopenija)
- nevtropenija z zvišano telesno temperaturo (febrilna nevtropenija)
- siljenje na bruhanje (navzea)
- zaprtost
- driska
- bolečina v trebuhu
- bruhanje
- glavobol
- nenormalno delovanje možganov (encefalopatija)
- omotičnost
- zvišana telesna temperatura (pireksija)
- hitro bitje srca (tahikardija)
- nizek krvni tlak (hipotenzija)
- krvavitev (hemoragija)
- bolečina
- utrujenost
- oteklina (edem)
- kašelj
- zmanjšan apetit
- bolečine v sklepih (mišično-skeletne bolečine)
- izpuščaji
- glivična okužba
- hujšanje
- težave s strjevanjem krvi (koagulopatija)

- visoka raven feritina v serumu, beljakovine, ki shranjuje železo v telesu (hiperferitinemija)
- zvišane vrednosti jetrnih encimov v krvnih testih

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- mrzlica
- kopičenje belih krvničk, poškodovanje organov, vključno s kostnim mozgom, jetri in vranico, ter uničenje drugih krvnih celic (hemofagocitna limfohistiocitoza)
- nizka raven imunoglobulinov (protiteles) v krvi, kar povzroča veliko tveganje za okužbe (hipogamaglobulinemija)
- vnetje ustne sluznice (stomatitis)
- neredno bitje srca (aritmija)
- srčno popuščanje
- reakcija, povezana z infuzijo, vključno s simptomi, kot so zvišana telesna temperatura, mrzlica, izpuščaj ali težave z dihanjem
- nekontrolirano tresenje ali tresljaji v enem ali več delih telesa (tremor)
- zmedenost (delirij)

Pri bolnikih, ki so uporabljali druga zdravila CAR-T, so poročali o razvoju novih vrst raka, ki se začnejo v celicah T (sekundarna malignost z izvorom iz celic T).

Povejte zdravniku, če imate kateri koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov. Če se ti neželeni učinki poslabšajo ali postanejo resni, ali če vas skrbijo, takoj obvestite zdravnika.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Aucatzyl

Naslednje informacije so namenjene samo zdravnikom.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na infuzijski vreči poleg oznake „EXP“.

Zdravilo shranjujte in prevažajte zamrznjeno v plinski fazi tekočega dušika na temperaturi $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Zdravila ne odtajajte, dokler ni pripravljeno na uporabo. Rok uporabnosti po odtalitvi: 1 ura.

Ne zamrzujte ponovno.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je infuzijska vreča poškodovana ali pušča.

Za neuporabljena zdravila ali odpadni material je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z odpadki humanega izvora.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Aucatzyl

Učinkovina je obekabtagen avtolevcel. Zdravilo je pakirano v 3 ali več infuzijskih vrečah, ki vsebujejo ciljno skupno količino 410×10^6 anti-CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T, ki omogočajo režim deljenega odmerjanja.

Druge sestavine so dinatrijev edetat, dimetilsulfoksid (DMSO), raztopina človeškega albumina in fosfatna pufrska fiziološka raztopina (PBS), ki vsebuje kalijev dihidrogenfosfat, natrijev klorid, dinatrijev fosfat, kalijev klorid in vodo za injekcije. Glejte poglavje 2, Zdravilo Aucatzyl vsebuje natrij, kalij in dimetilsulfoksid (DMSO).

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene človeške krvne celice.

Izgled zdravila Aucatzyl in vsebina pakiranja

Zdravilo Aucatzyl je brezbarvna do bledorumena, zelo opalescentna disperzija za infundiranje. Dobavljeno je v 3 ali več infuzijskih vrečah, posamično pakiranih z zunanjim ovojem v kovinski kaseti. Kovinske kasete so pakirane v vsebnik ModPak, ki se prevaža v kriogenskem vsebniku za prevoz.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Nemčija

Tel.: 00800 0825 0829 (brezplačna številka za vse države EU)

Proizvajalec

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Nemčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“.

To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 6.6):

Zdravilo Aucatzyl je za avtologno uporabo.

Zdravljenje sestavlja deljeni odmerek za infundiranje, ki vsebuje disperzijo CD19 CAR-pozitivnih viabilnih T-celic v 3 ali več infuzijskih vrečah.

Ciljni odmerek zdravila Aucatzyl je 410×10^6 CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T, dobavljen v 3 ali več infuzijskih vrečah.

Režim zdravljenja je sestavljen iz deljenega odmerka za infundiranje, ki se aplicira na 1. in 10. dan (± 2 dni).

- Režim odmerjanja bo določen na podlagi tumorskega bremena, ocenjenega z odstotkom blastov v kostnem mozgu (KM) iz vzorca, pridobljenega v 7 dneh pred začetkom limfodeplecije (glejte spodnje poglavje – „Ocena kostnega mozga“).
- Dodatno glejte potrdilo o sprostitvi za infundiranje (RfIC) in načrtovalnik urnika odmerjanja za dejansko število celic in volumne, ki jih je treba infundirati, in za izbiro ustreznega režima odmerjanja.

Pred začetkom režima limfodeplecijske kemoterapije je treba potrditi razpoložljivost zdravila Aucatzyl (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.4). Čas proizvodnje (čas od prejema levkafereze do potrditve zdravila) je približno 20 (razpon: 17–43) dni.

Bolnike je treba pred začetkom limfodeplecijske kemoterapije in uporabo zdravila Aucatzyl ponovno klinično pregledati, da se prepričate, da je bolnik primeren za terapijo.

Prejem in shranjevanje zdravila Aucatzyl:

- Zdravilo Aucatzyl se dobavi neposredno v laboratorij za celično terapijo, povezan z infuzijskim centrom, v plinasti fazi tekočega dušika v kriogenskem vsebniku za prevoz (≤ -150 °C).
- Bolnikova identiteta se mora ujemati z identifikatorji bolnika na RfIC za zdravilo Aucatzyl in nalepki infuzijske vreče.
- **Potrdite bolnikovo identiteto na infuzijskih vrečah v skladu z bolnikovimi identifikatorji na kriogenskem vsebniku za prevoz, glejte sliko 1.** Obrnite se na družbo Autolus na telefonski številki 00800 0825 0829, če obstajajo neskladja med nalepko in bolnikovimi identifikatorji.
- Infuzijsko(e) vrečo(e) pustite v kovinski(ih) kaseti(ah), zdravilo Aucatzyl prenesite v plinsko fazo tekočega dušika z nadzorovanim dostopom za shranjevanje pri ≤ -150 °C na kraju samem (do pripravljenosti za odtalitev in aplikacijo).
- **Čas izven okolja s tekočim dušikom v plinski fazi je treba omejiti na absolutni minimum, da se prepreči prezgodnjo odtalitev zdravila (priporočljiv čas je največ 90 sekund).**

Aplikacija

Za preprečevanje napak v odmerjanju strogo upoštevajte navodila za aplikacijo.

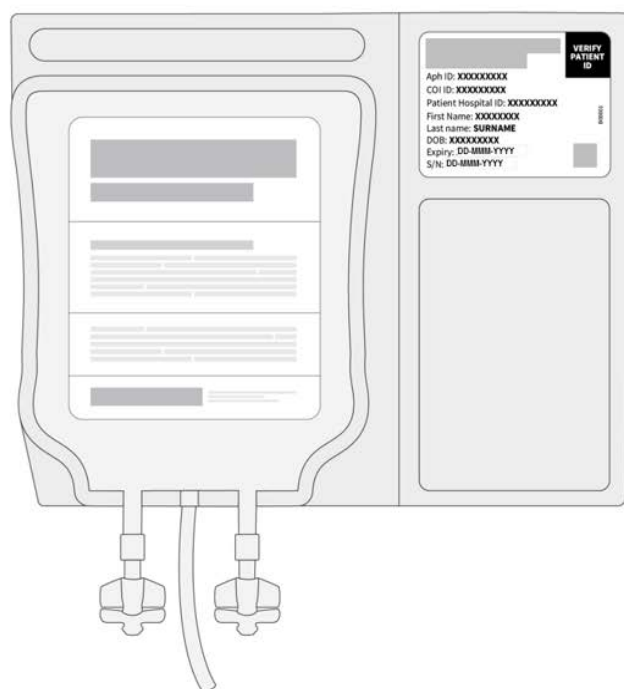
Zdravilo Aucatzyl je samo za avtologno uporabo. Bolnikova identiteta se mora ujemati z identifikatorji bolnika na nalepki infuzijske vreče z zdravilom Aucatzyl. Ne aplicirajte zdravila Aucatzyl, če podatki na nalepki, specifični za bolnika, ne ustrezajo bolniku, ki mu je zdravilo namenjeno.

Priprava bolnika na infundiranje zdravila Aucatzyl

Ocena kostnega mozga

Ocena KM mora biti na voljo na podlagi biopsije in/ali aspirata, pridobljenega v 7 dneh pred začetkom limfodeplecijske kemoterapije. Ocena KM se uporabi za določitev režima odmerjanja zdravila Aucatzyl: režim za veliko tumorsko breme, če je odstotek blastov $> 20\%$, ali režim za majhno tumorsko breme, če je odstotek blastov $\leq 20\%$, glejte sliko 2.

Slika 1: Identifikatorji, specifični za bolnika



Identifikator, specifičen za bolnika:

ID afereze
ID verige identitete
ID bolnikove bolnišnice
Ime bolnika
Datum rojstva bolnika

Če so rezultati ocene KM nesklepčni:

- Ponovite biopsijo ali aspiracijo (a le enkrat). OPOMBA: ponovna biopsija ali aspiracija se sme opraviti le pred limfodeplecijsko kemoterapijo.
- Če ostanejo rezultati nesklepčni, nadaljujte z režimom za veliko tumorsko breme (tj. aplikacija odmerka 10×10^6 na 1. dan) v skladu z režimom deljenega odmerka zdravila Aucatzyl, prilagojenim na tumorsko breme.

Slika 2: Režim deljenega odmerka, prilagojen na tumorsko breme

Režim odmerka za veliko tumorsko breme

(Blasti v kostnem mozgu $> 20\%$ ali nesklepčni)

1. dan	10. dan (± 2 dni)
Odmerek 10×10^6 , apliciran z <i>injekcijsko brizgo</i> *	Odmerek 100×10^6 , apliciran z <i>infuzijsko vrečo</i> ⁺ in odmerek 300×10^6 , apliciran z <i>infuzijsko vrečo</i> ⁺

Režim odmerka za majhno tumorsko breme

(blasti v kostnem mozgu $\leq 20\%$)

1. dan	10. dan (± 2 dni)
Odmerek 100×10^6 , apliciran z infuzijsko vrečo ⁺	Odmerek 10×10^6 , apliciran z <i>injekcijsko brizgo</i> [*] in odmerek 300×10^6 , apliciran z infuzijsko vrečo ⁺

* Glejte RfIC za natančen volumen, ki se daje z injekcijsko brizgo. Vreča z 10×10^6 CD19 CAR-pozitivnimi viabilnimi celicami T običajno vsebuje pribitek, zato je pomembno izveči samo specificiran volumen.

+ Odmerka 100×10^6 in 300×10^6 bosta suspendirana v eni ali več infuzijskih vrečah.

Premostitveno zdravljenje

Pred infuzijo se lahko razmisli o premostitvenem zdravljenju po presoji zdravnika, da se zmanjša tumorsko breme ali stabilizira bolezen.

Predzdravljenje (limfodeplecijska kemoterapija)

- Pred začetkom limfodeplecijske kemoterapije potrdite razpoložljivost zdravila Aucatzyl. Čas proizvodnje (čas od prejema levkaferoze do potrditve zdravila) je približno 20 (razpon: 17–43) dni.
- Režim limfodeplecijske kemoterapije dajte pred infundiranjem zdravila Aucatzyl: fludarabin (FLU) $30 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ intravensko in ciklofosamid (CY) $500 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ intravensko. FLU in CY se dajeta skupaj 2 dni in fludarabin se daje sam tretji ali četrti dan (skupni odmerek: FLU 120 mg/m^2 ; CY 1000 mg/m^2). Za spremembe odmerka ciklofosfamida in fludarabina glejte ustrezna povzetka glavnih značilnosti zdravila za ciklofosamid in fludarabin.
- Ponovno zdravljenje z limfodeplecijsko kemoterapijo pri bolnikih, ki niso mogli prejeti odmerka zdravila Aucatzyl na 1. dan, kot je bilo načrtovano, lahko pride v poštev, če je odmerek zdravila Aucatzyl preložen za več kot 10 dni. Limfodeplecijske kemoterapije po uporabljenem prvem odmerku zdravila Aucatzyl ni dovoljeno ponoviti. Zdravilo Aucatzyl infundirajte 3 dni (± 1 dan) po dokončanju limfodeplecijske kemoterapije (1. dan), kar omogoči najmanj 48-urno izpiranje.

Zdravljenje z zdravilom Aucatzyl je treba pri nekaterih skupinah ogroženih bolnikov odložiti. Ponovno zdravljenje z limfodeplecijsko kemoterapijo pri bolnikih, ki niso mogli prejeti odmerka zdravila Aucatzyl na 1. dan, kot je bilo načrtovano, lahko pride v poštev, če je odmerek zdravila Aucatzyl odložen za več kot 10 dni. Zaradi obvladovanja toksičnosti bo morda treba drugi del deljenega odmerka odložiti.

Premedikacija

- Za zmanjšanje tveganja reakcije, povezane z infuzijo, bolnika pred infundiranjem zdravila Aucatzyl premedicirajte s paracetamolom (1000 mg peroralno) in difenhidraminom $12,5$ do 25 mg intravensko ali peroralno (ali enakovrednimi zdravili). Profilaktična uporaba sistemskih kortikosteroidov ni priporočljiva.

Priprava zdravila Aucatzyl

Pred dajanjem je treba preveriti, ali se identiteta bolnika ujema z edinstvenimi podatki o bolniku na infuzijski vreči zdravila Aucatzyl in RfIC, ki je naveden na portalu za načrtovanje zdravljenja Autolus Scheduling Portal. RfIC bo priložen tudi v kriogenskem vsebniku za prevoz. Skupno število infuzijskih vreč z zdravilom Aucatzyl, ki jih je treba uporabiti, je treba potrditi tudi s podatki na RfIC, specifičnimi za bolnika.

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokoivanjem z zdravilom ali aplikacijo zdravila

Zdravilo Aucatzyl je treba v prostorih ustanove prenašati v zaprtih neprepustnih vsebnikih, ki so odporni na udarce.

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene človeške krvne celice. Za preprečitev morebitnega prenosa infekcijskih bolezni morajo zdravstveni delavci, ki ravnaajo z zdravilom Aucatzyl, upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (nositi rokavice, zaščitna oblačila in zaščito za oči).

Priprava pred uporabo

- Infuzijsko(e) vrečo(e) pustite v kovinski(ih) kaseti(ah), zdravilo Aucatzyl prenesite v plinsko fazo tekočega dušika z nadzorovanim dostopom za shranjevanje pri temperaturi $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ na kraju samem (do pripravljenosti za odtalitev in dajanje).
- **Čas izven okolja s tekočim dušikom v plinski fazi je treba omejiti na absolutni minimum, da se prepreči prezgodnjo odtalitev zdravila (priporočljiv čas je največ 90 sekund).**

Načrtovanje pred pripravo zdravila Aucatzyl

RfIC in načrtovalnik urnika odmerjanja, specifičen za bolnikovo serijo, najdete v kriogenskem vsebniku za prevoz in prek portala za načrtovanje zdravljenja.

Potrdite ujemanje bolnikovih identifikatorjev na RfIC in infuzijskih vrečah, slika 1.

1. Zagotovite, da so na voljo rezultati ocene KM bolnika (glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2, Ocena kostnega mozga).

OPOMBA: Rezultati ocene bolnikovega KM bodo uporabljeni za izbiro ustreznega odmerjanja: režim za veliko tumorsko breme, če je odstotek blastov $> 20\%$, ali režim za majhno tumorsko breme, če je odstotek blastov $\leq 20\%$, glejte sliko 2.

2. Načrtovalnik urnika odmerjanja za zdravilo Aucatzyl, priložen RfIC, je v pomoč pri določitvi ustreznega režima odmerjanja na 1. dan (3 dni (± 1 dan) po dokončanju limfodeplecijske kemoterapije) in 10. dan (± 2 dni). Na načrtovalnik urnika odmerjanja zabeležite naslednje podatke:
 - a. Odstotek blastov iz ocene bolnikovega KM.
 - b. Serijska(e) številka(e) vreče z zdravilom Aucatzyl; število vreč, potrebnih za vsako odmerjanje; in specificirana količina, ki jo je treba injicirati s pomočjo injekcijske brizge (za odmerek 10×10^6), prepisano iz RfIC.
3. Izpolnjen načrtovalnik urnika odmerjanja zdravila Aucatzyl bo zdravniku pomagal pri določanju števila vreč in ustreznih odmerkov ter pri pripravi zdravila Aucatzyl za 1. dan in 10. dan (± 2 dni). RfIC vsebuje več informacij in ga najdete znotraj pokrova kriogenskega vsebnika za prevoz.

Prenos in odtalitev

- Na podlagi izpolnjenega načrtovalnika urnika odmerjanja prenesite SAMO kaseto(e)/infuzijsko(e) vrečo(e), potrebno(e) za dan odmerjanja, iz skladišča plinske faze tekočega dušika na kraju samem v ustrezno posodo za prenos (tj. kriogeni vsebnik za prenos s plinsko fazo tekočega dušika, ki ohranja temperaturo $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) za prenos do mesta odtaljevanja vreč.
- Prenesite potrebne kasete eno po eno, pri tem pa preverite serijske številke vreč zdravila Aucatzyl in bolnikove identifikatorje na vsaki nalepki infuzijske vreče (glejte sliko 1).
- **Čas izven okolja s tekočim dušikom v plinski fazi je treba omejiti na absolutni minimum, da se prepreči prezgodnjo odtalitev zdravila (priporočljiv čas je največ 90 sekund).**

- Če je na dan odmerjanja potrebna več kot ena infuzijska vreča, odtalite po eno infuzijsko vrečo naenkrat. NE odstranjujte dodatnih vreč iz skladišča plinske faze tekočega dušika ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$), dokler ni infundiranje prejšnje vreče končano.
- Infuzijsko vrečo zdravila Aucatzyl pustite v zunanji embalaži in odtalite pri $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ v vodni kopeli ali z metodo suhega odtaljevanja, tako da v vreči ni več vidnih zamrznjenih skupkov. Vsako vrečo je treba nežno masirati, dokler se celice ne odtalijo. Odtalitev ene infuzijske vreče traja od 2 do 8 minut. Takoj po končanem odtaljevanju vrečo odstranite iz vodne kopeli ali aparata za odtaljevanje. Previdno odstranite infuzijsko vrečo iz zunanjega ovoja in pazite, da ne poškodujete vreče in priključkov.
- Vsebino vreče nežno premešajte, da se skupki celičnega materiala dispergirajo, in zdravilo takoj dajte bolniku.
- Odtaljenega zdravila ne zamrzujte ali shranjujte v hladilniku.

Navodila za infundiranje

Zdravilo Aucatzyl je samo za avtologno in intravensko uporabo. Za premedikacijo in razpoložljivost tocilizumaba ali ustrezne alternativne terapije, usmerjene proti IL-6 (npr. siltuksimab) glejte poglavje 4.2 Povzetka glavnih značilnosti zdravila.

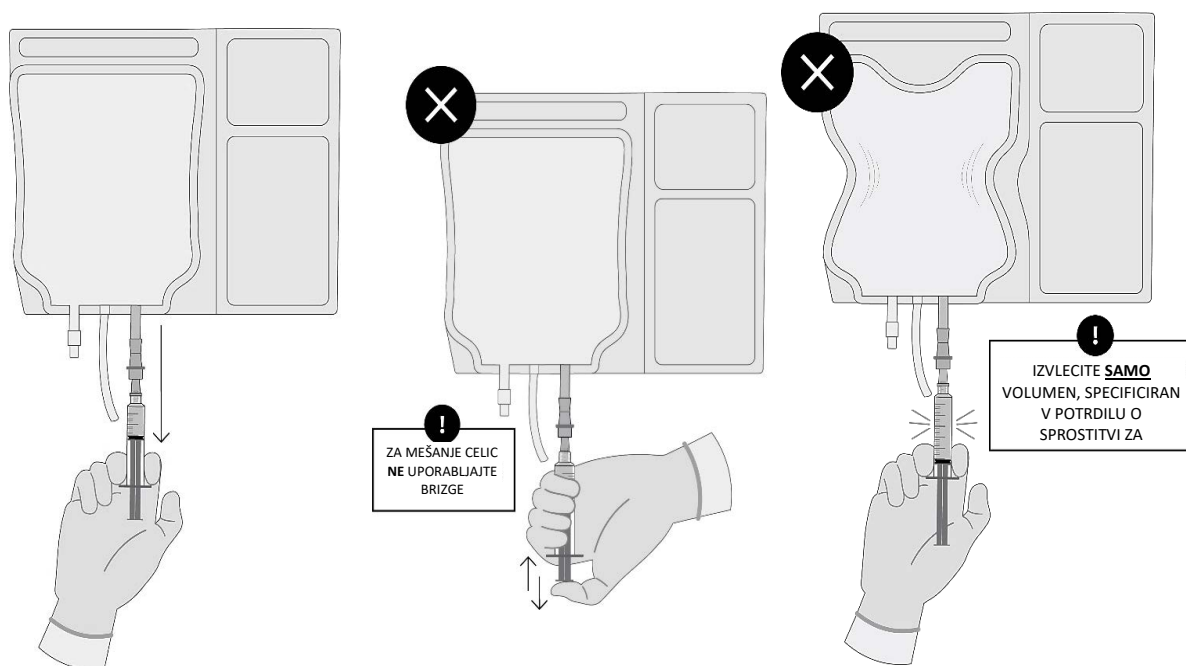
Bolnikova identiteta se mora ujemati z identifikatorji bolnika na certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC) za zdravilo Aucatzyl in nalepki infuzijske vreče.

Aplikacija odmerka 10×10^6 CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T (infundiranje z brizgo)

Odmerek celic 10×10^6 je treba dati z injekcijsko brizgo, saj je to edini način za dajanje količine, ki je navedena v RfIC. Odvzem odmerka 10×10^6 celic v brizgo se izvede na naslednji način:

- Zdravilo Aucatzyl pripravite in dajte z aseptično tehniko.
- Vsebino vreče nežno premešajte, da se skupki celičnega materiala dispergirajo.
- **Volumen, ki ga je treba dati za odmerek 10×10^6 , je naveden v RfIC.**
- Uporabite najmanjšo brizgo z nastavkom Luer-lock (1, 3, 5 ali 10 ml), ki jo potrebujete, s priključkom Luer-lock na vreči, za **odvzem količine, navedene v RfIC.**
 - o NE uporabljajte levkodeplecijskega filtra.
 - o NE uporabljajte brizge za mešanje celic, **glejte sliko 3.**

Slika 3: Navodila za infundiranje z brizgo za odmerke 10×10^6



- Pred infundiranjem cevko napolnite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).
- Ko je zdravilo Aucatzyl izvlečeno v brizgo, preverite volumen in ga aplicirajte v obliki intravenske infuzije (kot počasno potiskanje, približno 0,5 ml/minuto) skozi centralni venski kateter (ali veliko periferno vensko linijo za dostop, primerno za krvne pripravke).
- Infuzijo dokončajte pri sobni temperaturi v roku 60 minut po odtalitvi in cevno linijo splaknite s 60 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.
- Neuporabljeni del zdravila Aucatzyl zavržite (v skladu z lokalnimi smernicami).

Aplikacija odmerka za 100×10^6 in/ali 300×10^6 CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T

- Glejte RfIC in načrtovalnik urnika odmerjanja za naslednje podrobnosti:
 - o Volumen in skupno število CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T, vsebovanih v vsaki infuzijski vreči.
 - o Odmerek, ki ga je treba dati na določen dan odmerjanja, in število vreč, potrebnih za dovajanje določenega odmerka CD19 CAR-pozitivnih viabilnih celic T.
 - o Če je potrebna več kot ena vreča, je treba naslednjo vrečo odtaliti šele, ko je prejšnja vreča v celoti aplicirana.
- Pred infundiranjem cevko napolnite z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %).
- Zdravilo Aucatzyl aplicirajte v obliki i.v. infuzije s težnostjo ali s pomočjo peristaltične črpalke skozi centralno vensko linijo (ali veliko periferno vensko linijo za dostop, primerno za krvne pripravke).
 - o **NE** uporabljajte levkodeplecijskega filtra.
 - o Pri venepunkciji, priključevanju na porte in med celotnim postopkom aplikacije celic je treba uporabljati aseptične tehnike.
 - o Med infundiranjem zdravila Aucatzyl vsebino vreče nežno premešajte, da se celični skupki dispergirajo.
 - o Celotno vsebino infuzijske vreče zdravila Aucatzyl infundirajte pri sobni temperaturi v roku 60 minut po odtalitvi s težnostjo ali peristaltično črpalko. Ko je infundirana celotna vsebina infuzijske vreče, vrečo sperite s 30 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje, nato pa cevno linijo sperite s 60 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9 %) za injiciranje.

- o Korake od 1 do 3 ponovite za vsako dodatno potrebno infuzijsko vrečo na dan odmerjanja. **Ne** začnite z odtaljevanjem naslednje vreče, dokler ni infundiranje predhodne vreče končano.

Spremljanje

- Bolnike je treba 14 dni po prvi infuziji dnevno spremljati glede znakov in simptomov morebitnega CRS, ICANS in drugih toksičnosti.
- Pogostnost spremljanja po prvih 14 dneh naj se določi po presoji zdravnika in naj se nadaljuje vsaj 4 tedne po tem.
- Bolnike je treba poučiti, da naj po prvem infundiranju vsaj 4 tedne ostanejo v bližini usposobljenega zdravstvenega centra (v območju 2 ur vožnje).

Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice za ravnanje z materialom humanega izvora. Delovne površine in materiale, ki so morda prišli v stik z zdravilom Aucatzyl, je treba razkužiti z ustreznim razkužilom.

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila

Neuporabljenega zdravilo in vse snovi, ki so bile v stiku z zdravilom Aucatzyl (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstraniti kot potencialno infektivne odpadke skladno z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom humanega izvora.

PRILOGA IV

SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.