

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aucatzyl 410 x 10⁶ celler infusionsvätska, dispersion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Aucatzyl (obekabtagen-autoleucel) är en genetiskt modifierad autolog cellbaserad produkt som består av T-celler transducerade *ex vivo* med en lentiviral vektor som kodar för en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR) som består av ett murint anti-CD19 variabelt fragment med enkel kedja (scFv) kopplat till 4-1BB co-stimulatorisk domän och CD3-zeta-signaldomän.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje patientspecifik infusionspåse av Aucatzyl innehåller obekabtagen-autoleucel bestående av en tillverkningsprocessberoende koncentration av autologa T-celler som har modifierats genetiskt för att koda för en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR-positiva viabla T-celler). Läkemedlet är förpackat i 3 eller flera infusionspåsar som sammanlagt innehåller en cellbaserad infusionsvätska, dispersion av 410 x 10⁶ CAR-positiva viabla T-celler suspenderade i en kryokonserverande lösning. Dosintervallet är 308 till 513 x 10⁶ CAR-positiva viabla T-celler.

Den totala behandlingsvolymen är uppdelad på 3 eller fler påsar med varierande volym som innehåller (10 + 100 + 300) x 10⁶ CAR-positiva viabla T-celler, enligt doseringen (se avsnitt 4.2).

Den kvantitativa informationen om läkemedlet, inklusive antalet infusionspåsar (se avsnitt 6) som ska administreras visas i frisläppningscertifikat för infusion (RfIC) placerat inuti locket till kryobehållaren som används för transport.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 7,5 % dimetylsulfoxid (DMSO), upp till 1 131 mg natrium och 39 mg kalium per total dos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, dispersion.

Färglös till ljus gul, starkt opaliserande dispersion.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aucatzyl är avsett för behandling av vuxna patienter i åldern 26 år och äldre med recidiverande eller refraktär (r/r) prekursor B-cell akut lymfatisk leukemi (B-ALL).

4.2 Dosering och administreringssätt

Aucatzyl måste administreras på en kvalificerad behandlingsklinik av en läkare som har erfarenhet av behandling av hematologiska maligniteter och är utbildad för administrering och hantering av patienter som behandlas med läkemedlet.

I händelse av cytokinfrisättningssyndrom (CRS) måste minst en dos av tocilizumab samt akututrustning, finnas tillgänglig före infusion. Behandlingskliniken måste ha tillgång till ytterligare doser av tocilizumab inom 24 timmar (se avsnitt 4.4). I det undantagsfall då tocilizumab inte finns tillgängligt (t.ex. på grund av restsituation som anges i Europeiska läkemedelsmyndighetens katalog över restnoteringar), måste lämpliga alternativ för interleukin (IL)-6-hämmande behandling av CRS istället för tocilizumab (t.ex. siltuximab) vara tillgängliga före infusion.

Dosering

Aucatzyl är endast avsedd för autolog och intravenös användning (se avsnitt 4.4).

Måldosen är 410×10^6 CD19 CAR-positiva viabla T-celler inom intervall $308\text{--}513 \times 10^6$ av CAR-positiva viabla T-celler, som levereras i 3 eller fler infusionspåsar.

Behandlingsregimen består av en delad dos som ska administreras dag 1 och dag 10 (± 2 dagar). Dosregimen kommer att fastställas utifrån tumörbördan bedömd genom procentuell andel blaster i benmärgen (BM) från ett prov som tagits inom 7 dagar före starten av lymfocytreducerande behandling (se figur 1).

RfIC och doseringsschemats planeringskalender (bilaga IIIA), som finns inuti kryobehållarens lock, måste följas för de faktiska cellantal och cellvolym som ska infunderas och för att vägleda lämplig dosregim.

Benmärgsbedömning

En BM-bedömning måste finnas tillgänglig från ett biopsi- och/eller aspiratprov som tagits inom 7 dagar före starten av den lymfocytreducerande kemoterapi. BM-bedömningen kommer att användas för att bestämma dosregimen för Aucatzyl: Regim vid hög tumörbörda om den procentuella blastandelen är $> 20\%$ eller regim vid låg tumörbörda om den procentuella blastandelen är $\leq 20\%$ (se figur 1).

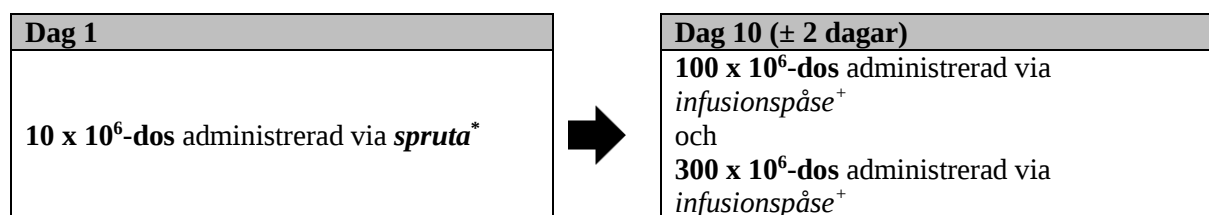
Om BM-bedömningsresultaten är ofullständiga, måste biopsin eller aspiratet upprepas (men endast en gång). Upprepad biopsi eller aspirat ska endast tas före lymfocytreducerande kemoterapi.

Om resultaten förblir ofullständiga, ska regimen vid hög tumörbörda administreras (dvs. administrering av 10×10^6 -dosen dag 1 enligt figur 1).

Figur 1: Dosregim med delad dos anpassad enligt tumörbörda

Dosregim vid hög tumörbörda

(Blastandel i benmärg $> 20\%$ eller ofullständiga resultat)



Dosregim vid låg tumörbörda (Blastandel i benmärg $\leq 20\%$)

Dag 1		Dag 10 (± 2 dagar)
100 x 10 ⁶ -dos administrerad via infusionspåse ⁺		10 x 10 ⁶ -dos administrerad via <i>spruta</i> [*] och 300 x 10 ⁶ -dos administrerad via infusionspåse ⁺

*Den exakta volymen som ska administreras via spruta anges i RfIC. Konfigurationen med infusionspåse innehållande 10 x 10⁶ CD19 CAR-positiva viabla T-celler har en överfyllnad och det är därför viktigt att endast den angivna volymen dras upp.

⁺Doserna 100 x 10⁶ och 300 x 10⁶ ska suspenderas i en eller flera infusionspåsar utan överfyllnad.

Överbryggande behandling

Före infusion kan överbryggande behandling övervägas enligt förskrivarens val för att minska tumörbördan eller stabilisera sjukdomen (se avsnitt 5.1).

Förbehandling (lymfocytreducerande kemoterapi)

Den lymfocytreducerande kemoterapiregimen måste administreras före infusion av Aucatzyl: fludarabin (FLU) 30 mg/m²/dag intravenöst och cyklofosfamid (CY) 500 mg/m²/dag intravenöst dag -6 och dag -5, följt av fludarabin dag -4 och dag -3 (total dos: FLU 120 mg/m²; CY 1 000 mg/m²). För dosjustering av cyklofosfamid och fludarabin, se motsvarande produktresuméer för cyklofosfamid och fludarabin.

Återbehandling med lymfocytreducerande kemoterapi, hos patienter som inte kunde få Aucatzyl-dosen dag 1 som planerat, kan övervägas om Aucatzyl-dosen har skjutits upp med mer än 10 dagar. Lymfocytreducerande kemoterapi ska inte upprepas efter att den första dosen av Aucatzyl har administrerats.

Aucatzyl infunderas 3 dagar (± 1 dag) efter avslutad lymfocytreducerande kemoterapi (dag 1), vilket medger en washout på minst 48 timmar.

Behandling med Aucatzyl ska skjutas upp hos vissa riskgrupper av patienter (se avsnitt 4.4). Den andra delen av dosen kan behöva skjutas upp för att hantera toxiciteter.

Premedicinering

Det rekommenderas att premedicinering med paracetamol (1 000 mg oralt) och difenhydramin 12,5-25 mg intravenöst eller oralt, eller motsvarande läkemedel, administreras cirka 30 minuter före infusion av Aucatzyl för att minska risken för en infusionsreaktion.

Profylaktisk användning av systemiska kortikosteroider rekommenderas inte.

Skäl till att skjuta upp behandling

Skjut upp Aucatzyl-behandling om det finns pågående allvarliga biverkningar från tidigare kemoterapier, om patienten får svår tillstötande infektion eller aktiv transplantat-mot-värd-sjukdom (graft-versus-host disease, GvHD). Om patienten behöver extra syrgas ska Aucatzyl endast infunderas, om det anses lämpligt, baserat på den behandlande läkarens nytta-riskbedömning.

Skäl till att skjuta upp den andra delen av dosen

Uppskjutning av dos eller utsättning av behandling kan krävas efter den första delen av dosen för att hantera biverkningar enligt beskrivningen i tabell 1.

Tabell 1: Uppskjutning eller utsättning av dos – vägledning avsedd att minska risken för biverkningar

Biverkning	Grad ^a	Åtgärder
		Andra delen av dosen Dag 10 (± 2 dagar)
Cytokinfriktionssyndrom (CRS) efter den första delen av dosen	Grad 2	Överväg att skjuta upp Aucatzyl-infusionen fram till dag 21 för att låta CRS återgå till grad 1 eller lägre. Om CRS kvarstår efter dag 21 ska den andra delen av dosen inte administreras.
	Grad ≥ 3	Sätt ut behandlingen.
Immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS) efter den första delen av dosen (se avsnitt 4.4)	Grad 1	Överväg att skjuta upp Aucatzyl-infusionen fram till dag 21 för att låta ICANS upphöra helt. Om ICANS kvarstår efter dag 21 ska den andra delen av dosen inte administreras.
	Grad ≥ 2	Sätt ut behandlingen.
Lung- eller hjärttoxicitet efter den första delen av dosen ^{b, c}	Grad ≥ 3	Sätt ut behandlingen.
Svår tillstötande infektion vid tidpunkten för Aucatzyl-infusion (kan påverka första och andra delen av dosen) (se avsnitt 4.4) ^b	Grad ≥ 3	Överväg att skjuta upp Aucatzyl-infusionen fram till dag 21 tills den svåra tillstötande infektionen anses vara under kontroll. Om den svåra tillstötande infektionen kvarstår efter dag 21 ska den andra delen av dosen inte administreras.
Behov av extra syrgas (kan påverka första och andra delen av dosen) ^{b, c}	Grad ≥ 3	Överväg att skjuta upp Aucatzyl-behandlingen fram till dag 21 endast om CRS har återgått till grad 1 eller lägre och ICANS har upphört helt. Om biverkningen kvarstår efter dag 21 ska den andra delen av dosen inte administreras.
Andra kliniskt relevanta biverkningar efter den första delen av dosen ^b	Grad ≥ 3	Överväg att skjuta upp Aucatzyl-infusionen fram till dag 21 endast om CRS har återgått till grad 1 eller lägre och ICANS har upphört helt. Om biverkningen kvarstår efter dag 21 ska den andra delen av dosen inte administreras.

^a Baserat på Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Grad 1 är lindrig, grad 2 är måttlig, grad 3 är svår och grad 4 är livshotande. Anpassat efter behandlingsriktlinjerna "Management of CAR T-Cell-Related Toxicities" från National Comprehensive Cancer Network (NCCN) v2.2024 och konsensusgradering från American Society for Transplantation and Cellular Therapy/American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASTCT/ASBMT).

^b Ingen uppskjutning av den andra delen av dosen för grad 1- eller grad 2-händelser.

^c Om O₂-mättnaden är lägre än 92 % på grund av medicinska tillstånd.

Övervakning

Patienter ska övervakas dagligen i 14 dagar efter den första infusionen för tecken och symtom på potentiellt CRS, immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS) och andra toxiciteter (se avsnitt 4.4).

Övervakningsfrekvensen efter de första 14 dagarna ska utföras enligt läkarens bedömning och fortsätta i minst 4 veckor därefter.

Patienter ska instrueras att stanna i närheten av den kvalificerade behandlingskliniken (inom 2 timmars resa) i minst 4 veckor efter den första infusionen.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter i åldern över 65 år.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Aucatzyl för barn och ungdomar i åldern under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Aucatzyl är endast avsett för autolog och intravenös användning.

Administreringsanvisningarna ska följas noggrant för att minimera doseringsfel.

- Leukocytfiler får inte användas. Produkten får inte bestrålas.
- Planeringskalendern för Aucatzyls doseringsschema (ifylld med patientens procentuella blastandel i benmärg och data från RfIC) tillhandahålls med RfIC och hjälper till att fastställa lämplig dosregim som ska administreras dag 1 och dag 10 (± 2 dagar). RfIC och planeringskalender för doseringsschema finns inuti kryobehållarens lock.
- Val av tidpunkter för Aucatzyls upptining, överföring och infusionstid måste samordnas.
- Det måste bekräftas att patientens identitet överensstämmer med patientidentifierarna på infusionspåsen och i RfIC. Infundera inte om uppgifterna på den patientspecifika etiketten inte stämmer överens.
- Även för det totala antalet infusionspåsar som ska administreras måste patientspecifik information på RfIC säkerställas, se avsnitt 6.6.
- Den volym som ska administreras för dosen 10×10^6 anges i RfIC. Använd minsta nödvändiga spruta med luerlock-spets beroende på den doseringsvolym som anges i RfIC.
- Om mer än en påse behövs får efterföljande påsar inte tinas upp förrän efter att den föregående påsen har administrerats fullständigt.
- Hela innehållet i Aucatzyl-infusionspåsen (100×10^6 och 300×10^6) måste infunderas vid rumstemperatur inom 60 minuter efter upptining (infusionshastighet inom 0,1-27 ml/minut) med hjälp av en pump med självtryck eller en peristaltisk pump.

Dosadministrering för 10×10^6 CD19 CAR-positiva viabla T-celler (sprutbaserad infusion)

Celldosen på 10×10^6 ska administreras via spruta eftersom detta är det enda sättet att ge den volym som anges i RfIC. Celldosen på 10×10^6 ska dras upp i sprutan enligt följande:

- Bered och administrera Aucatzyl med aseptisk teknik och bär handskar, skyddskläder och ögonskydd för att undvika potentiell överföring av smittsamma sjukdomar.
- Blanda försiktigt påsens innehåll så att klumpar av cellmaterial fördelas.
- **Den volym som ska administreras för dosen 10×10^6 anges i RfIC.**
- Använd en spruta med minsta möjliga luer-lockspets (1 ml, 3 ml, 5 ml eller 10 ml) med en luer-lock-påspets (eller motsvarande) för att dra upp den volym som anges i RfIC.
 - o Använd **INTE** leukocytfiler.
 - o Använd **INTE** sprutan för att blanda cellerna.
- Fyll slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning före infusion.

- När Aucatzyl har dragits upp i sprutan ska volymen verifieras och administreras som en intravenös infusion (som en långsam injektion med en infusionshastighet på cirka 0,5 ml/minut) genom en central venport (eller en stor perifer venkateter som är lämplig för blodprodukter).
- Slutför infusionen vid rumstemperatur inom 60 minuter efter upptining och spola infusionsslangen med 60 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
- Kassera allt oanvänt Aucatzyl i enlighet med lokala riktlinjer.

Dosadministrering för 100×10^6 och/eller 300×10^6 CD19 CAR-positiva viabla T-celler

- Se RfIC för följande uppgifter:
 - o Volym och totalt antal CD19 CAR-positiva viabla T-celler som finns i varje infusionspåse.
 - o Beroende på infusionspåsens konfiguration och patientens sjukdomsburda kan dosen suspenderas i en eller flera infusionspåsar som ska administreras dag 1 eller dag 10. Se RfIC och doseringsschemats planeringskalender för den dos som ska administreras på den givna doseringsdagen och antalet påsar som krävs för att ge den specificerade CD19 CAR-positiva livsdugliga T-cellsdosen. Om mer än en påse behövs, ska efterföljande påse inte tinas upp förrän efter att den föregående påsen har administrerats fullständigt.
- Fyll slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning före infusion.
- Administrera Aucatzyl med hjälp av en pump med självtryck eller en peristaltisk pump via en intravenös infusion genom en central venport (eller en stor perifer venkateter som är lämplig för blodprodukter).
 - o **Använd INTE** leukocytfiler.
 - o Aseptiska tekniker måste tillämpas vid utförande av en venpunktion (om tillämpligt), punktering av portar och under hela processen för celladministrering.
- Blanda försiktigt påsens innehåll så att klumpar av cellmaterial fördelas under Aucatzyl-infusionen.
- Infundera hela innehållet i Aucatzyl-infusionspåsen vid rumstemperatur inom 60 minuter efter upptining med hjälp av en pump med självtryck eller en peristaltisk pump.
 - o När hela innehållet i infusionspåsen har infunderats, skölj påsen med 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning och spola sedan infusionsslangen med 60 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
 - o Upprepa steg 1-3 för eventuella ytterligare infusionspåsar som krävs den givna doseringsdagen. Börja **INTE** upptining av nästa påse förrän infusionen av föregående påse är slutförd.

För utförliga anvisningar om planering, beredning, administrering, åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering och kassering av Aucatzyl, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. Kontraindikationer för lymfocytreducerande kemoterapi måste övervägas.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

Regler för spårbarhet av läkemedel som används för cellbaserad avancerad terapi ska tillämpas. För att garantera spårbarheten ska läkemedlets namn, tillverkningsnummer och namnet på den behandlade patienten sparas i 30 år efter läkemedlets utgångsdatum.

Autolog användning

Aucatzyl är endast avsett för autolog användning och får under inga omständigheter ges till andra patienter. Aucatzyl får inte administreras om informationen på produktetiketterna och RfIC inte överensstämmer med patientens identitet.

Allmänt

Aucatzyls tillgänglighet måste bekräftas innan den lymfocytreducerande kemoterapien påbörjas.

Före administrering av lymfocytreducerande kemoterapi och Aucatzyl ska patienter på nytt genomgå klinisk utvärdering för att säkerställa att det inte finns några skäl för att skjuta upp behandlingen.

Varningar och försiktighet vid lymfocytreducerande kemoterapi måste övervägas.

Skäl till att skjuta upp eller sätta ut behandlingen

Aucatzyl ska inte administreras till patienter med kliniskt signifikanta aktiva systemiska infektioner, vid signifikanta säkerhetsproblem efter lymfocytreducerande kemoterapi eller till patienter som behöver extra syrgas för behandling av sitt medicinska tillstånd (se avsnitt 4.2).

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

CRS har rapporterats efter behandling med Aucatzyl (se avsnitt 4.8). CRS är mer sannolikt hos patienter med en hög tumörbörda. CRS kan uppträda upp till 23 dagar efter infusionen. Svåra biverkningar har rapporterats efter Aucatzyl-infusion. CRS efter CAR T-behandling kan i allmänhet vara livshotande.

Patienter ska rådas att omedelbart uppsöka läkare om tecken eller symtom på CRS förekommer vid någon tidpunkt.

Vid det första tecknet på CRS ska patienten snarast möjligt utvärderas för slutenvård och för hantering enligt vägledning i tabell 2 och för administrering av stödjande vård. Användning av myeloida tillväxtfaktorer såsom granulocyt-kolonistimulerande faktor (Granulocyte Colony-Stimulating Factor, G-CSF) eller granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor (GM-CSF) ska undvikas under pågående CRS, med hänsyn till risken för att CRS-symtomen förvärras.

Patienter ska övervakas dagligen i 14 dagar efter den första infusionen för tecken och symtom på potentiellt CRS. De vanligaste manifestationerna av CRS inkluderade feber, hypotoni och hypoxi. Övervakningsfrekvensen efter de första 14 dagarna ska utföras enligt läkarens bedömning och fortsätta i minst 4 veckor efter infusion (se avsnitt 4.2).

CRS ska hanteras baserat på patientens kliniska presentation och enligt den vägledning för gradering och hantering av CRS som finns i tabell 2. Vid det första tecknet på CRS ska behandling med tocilizumab eller tocilizumab och kortikosteroider sättas in.

Säkerställ före infusion av Aucatzyl att det finns omedelbar tillgång till tocilizumab dygnet runt för varje patient. I det undantagsfall då tocilizumab inte finns tillgängligt, måste lämpliga alternativ för IL-6-hämmande behandling av CRS (t.ex. siltuximab) vara tillgängliga före infusion.

Utvärdering för hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH)/makrofagaktiveringssyndrom (MAS) ska övervägas hos patienter med CRS som är svår eller inte svarar på behandling.

Innan den andra delen av infusionen/dosen ges ska det säkerställas att eventuellt pågående CRS av grad > 2 till grad 1 eller lägre har upphört.

Tabell 2: Vägledning för gradering och hantering av CRS

CRS-grad^a	IL-6-hämmande behandling^b	Kortikosteroider^c
Grad 1 Feber ($\geq 38^\circ\text{C}$).	Hos patienter med långvarigt CRS (> 3 dagar) eller patienter som har signifikanta symtom, komorbiditeter och/eller är äldre, administrera 1 dos tocilizumab 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (får inte överstiga 800 mg).	E/T
Grad 2 Feber med hypotoni som inte kräver vasopressorer, och/eller hypoxi som kräver syrgas med lågt flöde via näsgrimpa eller fritt flöde.	Tocilizumab 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (får inte överstiga 800 mg). Upprepa tocilizumab om förbättring uteblir. Ge inte mer än 3 doser under 24 timmar och högst 4 doser totalt. Om patienten inte svarar på behandling med tocilizumab $\pm$ kortikosteroider kan siltuximab läggas till.	Vid persisterande refraktär hypotoni efter 1-2 doser av IL-6-hämmande behandling: överväg dexametason 10 mg intravenöst var 12:e till var 24:e timme.
Grad 3 Feber med hypotoni som kräver vasopressor med eller utan vasopressin, och/eller hypoxi som kräver syrgas med högt flöde via näsgrimpa, ansiktsmask, syrgasmask med reservoar eller venturimask.	Tocilizumab enligt grad 2 ^c , om maximal dos inte uppnåddes inom 24 timmar.	Dexametason 10 mg intravenöst var 6:e till var 12:e timme. Om refraktärt, hantera som grad 4.
Grad 4 Feber med hypotoni som kräver flera vasopressorer (exklusive vasopressin), och/eller hypoxi som kräver positivt tryck (t.ex. CPAP, BiPAP, intubering och mekanisk ventilerings).	Tocilizumab enligt grad 2 ^c , om maximal dos inte uppnåddes inom 24 timmar.	Dexametason 10 mg intravenöst var 6:e timme. Om refraktärt, överväg 3 doser av metylprednisolon 1 000 mg intravenöst. Om refraktärt, överväg dosering var 12:e timme.

BiPAP = bilevel positive airway pressure (bilevel positivt luftvägstryck); CPAP = continuous positive airway pressure (kontinuerligt positivt luftvägstryck); CRS = cytokine release syndrome (cytokinfrisättningssyndrom); CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; IL = interleukin; NCI = National Cancer Institute.

^a Baserat på ASTCT/ASBMT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy/American Society for Blood and Marrow Transplantation Consensus Grading och NCI CTCAE Version 5.0.

^b Se förskrivningsinformationen för varje läkemedel.

^c Bedöm behovet av efterföljande dosering efter varje dos.

Immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)

Svåra, livshotande eller dödliga neurologiska biverkningar, även kallade ICANS, har observerats hos patienter som behandlats med Aucatzyl (se avsnitt 4.8).

Patienter ska övervakas för tecken och symtom på ICANS och de ska rådask att omedelbart uppsöka läkare om tecken eller symtom på neurotoxicitet förekommer vid någon tidpunkt. Övergående neurologiska symtom kan vara heterogena och omfatta encefalopati, afasi, letargi, huvudvärk, tremor, ataxi, sömnstörningar, ångest, agitation och tecken på psykos. Allvarliga reaktioner omfattar krampanfall och sänkt medvetandegrad.

Uteslut andra orsaker till neurologiska tecken eller symtom. Iakttag försiktighet vid förskrivning av läkemedel som kan orsaka depression av centrala nervsystemet (CNS), förutom antikonvulsiv behandling som ska hanteras enligt ICANS i tabell 3. Utför EEG-undersökning vid anfallsaktivitet vid neurotoxicitet av grad ≥ 2 .

Om samtidig CRS misstänks under ICANS-händelsen ska följande behandlingar administreras:

- Kortikosteroider enligt den mer aggressiva interventionen baserat på CRS- och ICANS-graderna i tabell 2 och tabell 3
- Tocilizumab enligt CRS-grad i tabell 2.
- Antikonvulsiv behandling enligt ICANS i tabell 3.

Om ICANS misstänks ska en neurologisk bedömning och gradering som inkluderar kognitiv bedömning och motorisk svaghet utföras minst två gånger om dagen. En neurologisk konsultation ska inhämtas vid första tecken på neurotoxicitet, samt MRI med och utan kontrast (eller DT-hjärna om MRT inte är möjlig) för neurotoxicitet av grad ≥ 2 .

Misstänkt ICANS ska hanteras enligt rekommendationerna i tabell 3.

För att förebygga aspiration rekommenderas intravenös hydrering. Vid svåra eller livshotande neurologiska toxiciteter ska intensivvård eller stödjande vård ges.

Ge lämplig terapeutisk behandling och säkerställ att eventuellt pågående ICANS av grad > 1 har upphört innan den andra delen av infusionen/dosen påbörjas (se avsnitt 4.2).

Tabell 3: Vägledning för gradering och hantering av ICANS-biverkning (alla grader)

ICANS grad ^a	Samtidigt CRS	Inget samtidigt CRS
Grad 1 ICE-poäng ^b : 7-9 utan sänkt medvetandegrad.	Tocilizumab 8 mg/kg intravenöst under 1 timme (får inte överstiga 800 mg). ^c	• Stödjande vård.
Grad 2 ICE-poäng ^b : 3-6 och/eller lindrig somnolens och vaknar vid tilltal.	Tocilizumab enligt grad 1^c, Ytterligare behandling, se kolumnen "Inget samtidigt CRS". Överväg överföring av patienten till intensivvårdsavdelning (IVA) om neurotoxiciteten är förknippad med CRS av grad ≥ 2.	• Stödjande vård. • Ge 1 dos dexametason 10 mg intravenöst och utvärdera på nytt. Kan upprepas var 6:e till var 12:e timme, om ingen förbättring sker. • Överväg antikonvulsiv behandling (t.ex. levetiracetam) som anfallsprofylax.
Grad 3 ICE-poäng ^b : 0-2 och/eller	Tocilizumab enligt grad 1.^c Ytterligare behandling, se	• IVA-vård rekommenderas. • Dexametason 10 mg intravenöst var 6:e timme eller

sänkt medvetandegrad och vaknar endast vid beröringsstimuli och/eller varje fokalt eller generaliserat kliniskt anfall som upphör snabbt eller icke-konvulsivt anfall på EEG som upphör med intervention och/eller fokalt eller lokalt ödem vid neuroavbildning.	kolumnen ”Inget samtidigt CRS”.	metylprednisolon 1 mg/kg intravenöst var 12:e timme. • Överväg upprepad neurologisk bildundersökning (DT eller MRT) varannan till var tredje dag om patienten har persisterande neurotoxicitet av grad ≥ 3. • Överväg antikonvulsiv behandling (t.ex. levetiracetam) som anfallsprofylax.
Grad 4 ICE-poäng ^b: 0 (patienten går inte att väcka och ICE kan inte utföras) och/eller stupor eller koma och/eller livshotande långvarigt anfall (≥ 5 minuter) eller upprepade kliniska anfall eller elektrisk anfallsaktivitet utan återgång till det normala däremellan och/eller diffust cerebralt ödem vid neurologisk bildundersökning, decerebrering, dekortikering, papillödem, abducensparet (kranialnerv VI) eller Cushings triad.	Tocilizumab enligt grad 1.^c Ytterligare behandling, se kolumnen ”Inget samtidigt CRS”.	• IVA-vård, överväg mekanisk ventilering för att skydda luftvägarna. • Högdossteroider. • Överväg upprepad neurologisk bildundersökning (DT eller MRT) varannan till var tredje dag om patienten har persisterande neurotoxicitet av grad ≥ 3. • Behandla konvulsivt status epilepticus enligt klinikens riktlinjer.

ASTCT = American Society for Transplantation and Cellular Therapy; ASBMT = American Society for Blood and Marrow Transplantation; CAR = chimär antigenreceptor; CRS = cytokine release syndrome (cytokinfrisättningssyndrom); DT = datortomografi; ICE = immuneffektorcellassocierad encefalopati; EEG = elektroencefalogram; ICANS = immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom; ICP = intracranial pressure (intrakraniellt tryck); IVA = intensivvårdsavdelning; IL = interleukin; i.v. = intravenös; MRT = magnetisk resonanstomografi; NCCN = National Comprehensive Cancer Network.

^a Anpassat efter konsensusgradering av ICANS från ASTCT/ASBMT och behandlingsriktlinjerna ”Management of CAR T-Cell-Related Toxicities v1.2025” från NCCN. ICANS-grad bestäms av den svåraste händelsen (ICE-poäng, medvetandegrad, anfall, motoriska fynd, förhöjt ICP/cerebralt ödem) som inte kan anses ha någon annan orsak.

^b Sänkt medvetandegrad ska inte kunna anses ha någon annan orsak (t.ex. inget sederande läkemedel).

^c Upprepa tocilizumab var 8:e timme efter behov om patienten inte svarar på intravenösa vätskor eller ökad syrgastillförsel. Begränsa till högst 3 doser under en 24-timmarsperiod; totalt högst 4 doser. Om tocilizumab inte finns tillgängligt, måste lämpligt alternativ för IL-6-hämmande behandling (t.ex. siltuximab) administreras.

Långvariga cytopenier

I FELIX-studien förekom långvariga cytopenier av grad 3 eller högre efter Aucatzyl-infusion mycket ofta och inkluderade trombocytopeni och neutropeni (se avsnitt 4.8). Patienter kan uppvisa cytopenier i flera veckor efter lymfocytreducerande kemoterapi och Aucatzyl-infusion. Hos de flesta patienter som upplevde cytopenier av grad 3 vid månad 1 efter Aucatzyl-behandling hade cytopenin återgått till grad 2 eller lägre vid månad 3.

Efter Aucatzyl-infusion ska patientens blodvärden övervakas. Långvariga cytopenier ska hanteras enligt klinikens riktlinjer.

Svåra infektioner

Aucatzyl ska inte administreras till patienter med kliniskt signifikanta aktiva systemiska infektioner. Patienter ska övervakas med avseende på tecken och symtom på infektion före, under och efter Aucatzyl-infusion och behandlas på lämpligt sätt. Ge lämplig profylaktisk och terapeutisk behandling för infektioner (se avsnitt 4.2) och säkerställ att svår tillstötande infektion har upphört fullständigt innan den andra dosen påbörjas.

Svåra infektioner, inklusive livshotande eller dödliga infektioner, förekom hos patienter efter att ha fått Aucatzyl. Febril neutropeni av grad 3 eller högre observerades hos patienter efter Aucatzyl-infusion (se avsnitt 4.8) och kan vara samtidig med CRS. I händelse av febril neutropeni ska infektionen utvärderas och hanteras med bredspektrumantibiotika, vätskor och annan stödjande vård enligt vad som är medicinskt indicerat.

Hos immunsupprimerade patienter har livshotande och dödliga opportunistiska infektioner, inklusive invasiva svampinfektioner och viral reaktivering (t.ex. HHV-6) rapporterats. Risken för dessa infektioner ska övervägas hos patienter med neurologiska händelser och lämpliga diagnostiska utvärderingar måste utföras.

Viral reaktivering

Viral reaktivering, t.ex. HBV-reaktivering, kan förekomma hos patienter som behandlas med läkemedel riktade mot B-celler och kan leda till fulminant hepatit, leversvikt och död.

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi orsakas av B-cellsaplasti och har observerats som en följd av uttömning av normala B-celler vid CD19 CAR T-behandling. Hypogammaglobulinemi har rapporterats hos patienter som behandlats med Aucatzyl (se avsnitt 4.8).

Hypogammaglobulinemi gör patienterna mer mottagliga för infektioner. Immunglobulinnivåer ska övervakas efter behandling med Aucatzyl och hanteras enligt klinikens riktlinjer, inklusive försiktighetsåtgärder mot infektioner, antibiotika eller antiviral profylax och immunglobulinersättning.

Hemofagocyterande lymfohistiocytos och makrofagaktiveringssyndrom

Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH) och makrofagaktiveringssyndrom (MAS) har rapporterats efter behandling med Aucatzyl (se avsnitt 4.8). Behandling ska administreras enligt klinikens rutiner.

Tidigare stamcellstransplantation (GvHD)

Patienter som genomgått en allogen hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) rekommenderas inte behandling med Aucatzyl inom 3 månader på grund av risken för att Aucatzyl försämrar GvHD.

Leukaferes för framställning av Aucatzyl ska utföras minst 3 månader efter allogen HSCT.

Sekundära maligniteter, inklusive maligniteter av T-cellsursprung

Patienter som behandlas med Aucatzyl kan utveckla sekundära maligniteter. T-cellsmaligniteter har rapporterats efter behandling av hematologiska maligniteter med en BCMA- eller CD19-riktad CAR T-cellsterapi. T-cellsmaligniteter, inklusive CAR-positiva maligniteter, har rapporterats inom veckor och upp till flera år efter administrering av en CD19- eller BCMA-riktad CAR T-cellsterapi. Det har förekommit dödsfall.

Patienter ska omfattas av livslång övervakning med avseende på tecken på sekundära maligniteter. Om en sekundär malignitet uppstår ska läkemedelsföretaget kontaktas för instruktioner om insamling av patientprover för testning.

Tumörlyssyndrom (TLS)

TLS, som kan vara allvarligt, har observerats i FELIX-studien. För att minimera risken för TLS ska patienter med hög tumörbörda ges TLS-profylax enligt standardriktlinjer före Aucatzyl-infusion. Tecken och symtom på TLS efter Aucatzyl-infusioner måste övervakas och händelser ska hanteras enligt standardriktlinjer.

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, kan förekomma på grund av dimetylsulfoxid (DMSO) i Aucatzyl.

Överföring av ett smittämne

Även om Aucatzyl har testats avseende sterilitet och mykoplasma finns det en risk för överföring av smittämnen. Hälso- och sjukvårdspersonal som administrerar Aucatzyl måste därför övervaka patienterna avseende tecken och symtom på infektioner efter behandling och vid behov behandla dem på lämpligt sätt.

Interferens med virologiska tester

På grund av att begränsade och korta sekvenser av genetisk information är identiska mellan den lentivirala vektor som används för att skapa Aucatzyl och hiv, så kan vissa nukleinsyratester för hiv ge ett falskt positivt resultat.

Serologisk testning

Screening för HBV, HCV, hiv och andra smittämnen måste utföras i enlighet med kliniska riktlinjer före insamling av celler för tillverkning (se avsnitt 4.2). Leukaferesmaterial från patienter med aktiv hiv-infektion, aktiv HBV-infektion eller aktiv HCV-infektion kommer inte att accepteras för tillverkning.

Donation av blod, organ, vävnad och celler

Patienter som behandlas med Aucatzyl får inte donera blod, organ, vävnad och celler för transplantation. Denna information står i patientkortet som måste överlämnas till patienten efter behandlingen.

Aktivt CNS-lymfom

Det finns begränsad erfarenhet av användning av detta läkemedel hos patienter med aktivt CNS-lymfom, definierat som hjärnmetastaser bekräftade genom bildundersökning. Asymtomatiska patienter med CNS-sjukdom av högst grad 2 (definierat som vita blodkroppar < 5/μl i cerebrospinalvätska med förekomst av lymfoblaster) utan kliniskt uppenbara neurologiska förändringar behandlades med Aucatzyl, men data är begränsade i denna population. Nyttar-riskförhållandet för Aucatzyl har därför inte fastställts för dessa populationer.

Samtidig sjukdom

Patienter med en anamnes på eller aktiv CNS-sjukdom eller otillräcklig njur-, lever-, lung- eller hjärtfunktion exkluderades från studierna. Dessa patienter är sannolikt mer känsliga för konsekvenserna av de biverkningar som beskrivs nedan och kräver särskild uppmärksamhet.

Tidigare behandling med anti-CD19-terapi

Aucatzyl rekommenderas inte om patienten har CD19-negativ sjukdom eller en obekräftad CD19-status.

Långtidsuppföljning

Patienter förväntas delta i en långtidsuppföljning eller registerstudie för bättre förståelse av den långsiktiga säkerheten och effekten av Aucatzyl.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 1 131 mg natrium per måldos, motsvarande 57 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Kaliuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 39 mg kalium per måldos, motsvarande 1 % av WHO:s lägsta rekommenderat dagligt intag (3,51 gram kalium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Profylaktisk användning av systemiska kortikosteroider kan påverka aktiviteten hos Aucatzyl. Profylaktisk användning av systemiska kortikosteroider rekommenderas därför inte före infusion (se avsnitt 4.2).

Administrering av tocilizumab eller kortikosteroider för behandling av CRS och ICANS påverkade inte hastigheten eller omfattningen av expansion och persistens.

Levande vacciner

Säkerheten vid immunisering med levande virusvacciner under eller efter behandling med Aucatzyl har inte studerats. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte vaccination med levande vacciner i minst 6 veckor före start av lymfocytreducerande kemoterapi, under Aucatzyl-behandling och fram till immunologisk återhämtning efter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/Preventivmedel för män och kvinnor

Graviditetsstatus hos fertila kvinnor måste verifieras innan Aucatzyl-behandling sätts in. Aucatzyl rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Se förskrivningsinformationen för lymfocytreducerande behandling för information om behovet av effektiva preventivmedel hos patienter som får lymfocytreducerande kemoterapi.

Det finns inte tillräckligt med exponeringsdata för att ge några rekommendationer om hur länge preventivmedel ska användas efter behandling med Aucatzyl.

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användningen av obekabtagen-autoleucel hos gravida kvinnor. Inga djurstudier av reproduktions- och utvecklingstoxikologiska effekter har utförts med Aucatzyl för att bedöma om det kan orsaka fosterskada när det ges till en gravid kvinna (se avsnitt 5.3).

Det är inte känt om obekabtagen-autoleucel kan överföras till fostret. Baserat på verkningsmekanismen kan de transducerade cellerna, om de passerar placenta, orsaka fostertoxicitet, inklusive B-cellslymfocytopeni. Aucatzyl rekommenderas därför inte till gravida kvinnor. Gravida kvinnor måste informeras om de potentiella riskerna för fostret.

Graviditet efter Aucatzyl-behandling måste diskuteras med den behandlande läkaren.

Bedömning av immunglobulinnivåer och B-celler hos nyfödda spädbarn till kvinnor som behandlats med Aucatzyl måste övervägas.

Amning

Det är okänt om celler från obekabtagen-autoleucel utsöndras i bröstmjolk eller överförs till det ammade barnet. En risk för det ammade spädbarnet kan inte uteslutas. Ammande kvinnor måste informeras av den behandlande läkaren om den potentiella risken för det ammade barnet.

Fertilitet

Det finns inga kliniska data om effekten av Aucatzyl på fertilitet. Effekter på manlig och kvinnlig fertilitet har inte utvärderats i djurstudier.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Aucatzyl har en påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

På grund av risken för neurologiska händelser, inklusive förändrad psykisk status eller krampanfall, ska patienterna avstå från att köra bil och använda tunga eller potentiellt farliga maskiner fram till minst 8 veckor efter infusion eller tills behandlande läkare anser att den neurologiska händelsen har upphört.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste icke-laboratoriekonstaterade biverkningarna av någon grad inkluderade CRS (68,5 %), infektioner – ospecifierad patogen (44,9 %), muskuloskeletal smärta (31,5 %), pyrexia (29,1 %), smärta (27,6 %), illamående (26,0 %), diarré (25,2 %), huvudvärk (23,6 %), trötthet (22,0 %) och blödning (21,3 %).

De vanligaste icke-laboratoriekonstaterade biverkningarna av grad 3 eller högre var infektioner – ospecificerad patogen (24,4 %), febril neutropeni (23,6 %), virusinfektioner (13,4 %) och bakteriella infektionssjukdomar (11,0 %).

De vanligaste allvarliga biverkningarna av någon grad inkluderade infektioner – ospecificerad patogen (20,5 %), febril neutropeni (13,4 %), ICANS (9,4 %), CRS (7,9 %), sepsis (7,9 %) och pyrexia (7,1 %).

De vanligaste laboratorieavvikelseerna av grad 3 eller grad 4 inkluderade neutropeni (98,4 %), minskat antal leukocyter (97,6 %), minskat antal lymfocyter (95,3 %), trombocytopeni (77,2 %) och anemi (65,4 %).

Den lymfocytreducerande kemoterapi före administrering av Aucatzyl bidrar också till laboratorieavvikelseerna.

Lista i tabellform över biverkningar

I tabell 4 sammanfattas biverkningarna hos totalt 127 patienter som exponerats för Aucatzyl i FELIX-studiens fas Ib och fas II. Dessa biverkningar presenteras enligt den klassificering av organsystem och frekvens som anges i Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$) och vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 4: Läkemedelsbiverkningar som identifierats med Aucatzyl

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer		
	Mycket vanliga	Infektioner – ospecificerad patogen Bakteriella infektionssjukdomar Covid-19 Viral infektionssjukdomar utom covid-19 Svampinfektionssjukdomar Sepsis
Blodet och lymfsystemet		
	Mycket vanliga	Neutropeni ^a Leukopeni ^a Lymfopeni ^a Trombocytopeni ^a Anemi ^a Febril neutropeni Koagulopati
Immunsystemet		
	Mycket vanliga	Cytokinfrysättningssyndrom
	Vanliga	Hypogammaglobulinemi Hemofagocyterande lymfohistiocytos Transplantat-mot-värd-sjukdom
Metabolism och nutrition		
	Mycket vanliga	Minskad aptit
Psykiatriska tillstånd		
	Vanliga	Delirium ^b
Centrala och perifera nervsystemet		
	Mycket vanliga	Huvudvärk Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom Encefalopati ^c Yrsel
	Vanliga	Tremor
Hjärtat		

Organsystem	Frekvens	Biverkning
	Mycket vanliga	Takykardi
	Vanliga	Arytmi Hjärtsvikt Hjärtklappning
Blodkärlet		
	Mycket vanliga	Hypotoni Blödning
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
	Mycket vanliga	Hosta
Magtarmkanalen		
	Mycket vanliga	Illamående Diarré Kräkningar Buksmärta Förstoppning
	Vanliga	Stomatit
Hud och subkutan vävnad		
	Mycket vanliga	Utslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
	Mycket vanliga	Feber Smärta Trötthet Ödem
	Vanliga	Frossa
Undersökningar och provtagningar		
	Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas ^a Viktminskning Hyperferritinemi Förhöjt aspartataminotransferas ^a
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer		
	Vanliga	Infusionsrelaterad reaktion

^a Frekvens baserad på laboratorieparameter av grad 3 eller högre.

^b Delirium omfattar agitation, delirium, desorientering, hallucination och irritabilitet.

^c Encefalopati omfattar afasi, kognitiv störning, förvirringstillstånd, sänkt medvetandegrad, uppmärksamhetsstörning, dysartri, dysgrafi, encefalopati, letargi, minnessvikt, förändringar av psykiskt status, posterioert reversibelt encefalopatisyndrom och somnolens.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Cytokinfrysättningssyndrom

CRS rapporterades hos 68,5 % av patienterna, inklusive CRS av grad 3 hos 2,4 % av patienterna. Mediantiden till debut av CRS av någon grad var 8 dagar efter den första infusionen (intervall: 1-23 dagar) med en medianduration på 5 dagar (intervall: 1-21 dagar).

I FELIX-studien hade 80 % av patienterna som fick CRS ≥ 5 % blaster i benmärgen vid tidpunkten för lymfocytreducering, och 39 % av patienterna hade > 75 % blaster i benmärgen. De vanligaste manifestationerna av CRS bland patienter som fick CRS omfattade feber (68,5 %), hypotoni (25,2 %) och hypoxi (11,8 %).

Majoriteten av patienterna fick CRS efter den första men före den andra infusionen av Aucatzyl. Hos 64,3 % av de 87 patienter som fick CRS debuterade CRS efter den första, men före den andra infusionen av Aucatzyl, med en mediantid till debut på 6 dagar (intervall: 3-9 dagar). Mediantiden till debut efter den andra infusionen var 2 dagar (intervall: 1-2 dagar). Den primära behandlingen för CRS var tocilizumab (75,9 %), varvid vissa patienter också fick kortikosteroider (22,9 %) och andra cytokinhämmande behandlingar (13,8 %), se avsnitt 4.4.

Hemofagocyterande lymfohistiocytos (HLH)/makrofagaktiveringssyndrom (MAS)

HLH/MAS, inklusive svåra och livshotande reaktioner, kan förekomma efter behandling med Aucatzyl. HLH/MAS rapporterades hos 1,6 % av patienterna och inkluderade händelser av grad 3 och grad 4 med debut vid dag 22 respektive dag 41. En patient hade en samtidig ICANS-händelse efter Aucatzyl-infusion (se avsnitt 4.4).

Immuneffektorcells-associerat neurotoxicitetssyndrom

ICANS rapporterades hos 29 patienter (22,8 %). ICANS av grad ≥ 3 förekom hos 9 patienter (7,1 %) efter behandling med Aucatzyl. En patient (1,1 %) hade ICANS grad 4. De vanligaste symptomen omfattade förvirringstillstånd (9,4 %) och tremor (4,7 %).

I FELIX-studien hade de flesta patienter som fick ICANS (89,7 %) och alla patienter som fick ICANS av grad ≥ 3 en blastandel på > 5 % i benmärgen vid tidpunkten för lymfocytreducerande behandling. Bland de patienter som fick ICANS av grad ≥ 3 var det 5 patienter som hade en blastandel på > 75 % i benmärgen.

Mediantiden till debut för ICANS-händelser var 12 dagar (intervall: 1-31 dagar), med en mediantid till debut för ICANS-händelser efter den första infusionen och före den andra infusionen var 8 dagar (intervall: 1-10 dagar) och 6,5 dagar (intervall: 2-22 dagar) efter den andra infusionen. Debut av ICANS efter den andra infusionen förekom hos de flesta av patienterna (62,1 %).

Tjugofyra (24) patienter fick behandling för ICANS. Alla behandlade patienter fick kortikosteroider i hög dos och 12 patienter fick profylaktisk behandling med antiepileptika (se avsnitt 4.4).

Långvarig cytopeni

I säkerhetsuppsättningen (N = 127) var mediantiden från dagen för Aucatzyl-infusion till återhämtning av neutrofila granulocyter till $\geq 0,5 \times 10^9/l$ och $\geq 1 \times 10^9/l$ (baserat på antal vid screening) 0,8 månader respektive 1,9 månader.

Cytopenier av grad ≥ 3 vid månad 1 efter infusionen observerades hos 68,5 % av patienterna och inkluderade neutropeni (57,5 %) och trombocytopeni (52,0 %). Cytopenier av grad 3 eller högre vid månad 3 efter Aucatzyl-infusion observerades hos 21,3 % av patienterna och inkluderade neutropeni (13,4 %) och trombocytopeni (13,4 %) (se avsnitt 4.4).

Infektioner

Infektioner efter Aucatzyl-infusion (alla grader) förekom hos 70,9 % av patienterna. Icke-covid-19-relaterade infektioner av grad 3 eller grad 4 förekom hos 44,9 % av patienterna, inklusive infektioner med ospecificerad patogen (24,4 %), bakteriella infektioner (11,0 %), sepsis (10,2 %), virusinfektioner (5,5 %) och svampinfektioner (4,7 %).

Dödliga infektioner med ospecificerad patogen rapporterades hos 0,8 % av patienterna. Dödlig sepsis förekom hos 3,9 % av patienterna.

Febril neutropeni av grad 3 eller högre observerades hos 23,6 % av patienterna efter Aucatzyl-infusion och kan vara samtidig med CRS (se avsnitt 4.4).

Hypogammaglobulinemi

Hypogammaglobulinemi rapporterades hos 9,4 % av patienterna som behandlades med Aucatzyl, inklusive 2 fall (1,6 %) av hypogammaglobulinemi av grad 3 (se avsnitt 4.4).

Immunogenicitet

Aucatzyls humoral immunogenicitet mättes med hjälp av en analys för detektering av anti-läkemedelsantikroppar mot Aucatzyl. I FELIX-studien testade 8,7 % av patienterna positivt för antikroppar mot anti-CD19 CAR före infusion. Behandlingsinducerade antikroppar mot anti-CD19 CAR upptäcktes hos 1,6 % av patienterna. Det finns inga bevis för att förekomsten av antikroppar mot anti-CD19 CAR före eller efter infusion påverkar Aucatzyls effektivitet, säkerhet, initiala expansion eller persistens.

Aucatzyls cellulära immunogenicitet mättes med hjälp av en enzymlänkad immunadsorberande spotanalys för detektering av T-cellsresponser, mätt genom produktion av gammainterferon (IFN- γ), på den fullständiga anti-CD19 CAR. Endast 3,1 % (3/96) av patienterna testade positivt för den cellulära immunogenicitetsindikatoren (IFN- γ) efter infusion. Det finns inga bevis för att den cellulära immunogeniciteten påverkar kinetiken för Aucatzyl med avseende på initial expansion och persistens, effekt eller säkerhet.

Sekundära maligniteter

Fall av följande biverkning har rapporterats efter behandling med andra CAR T-cellprodukter, som också kan förekomma efter behandling med Aucatzyl: sekundär malignitet av T-cellsursprung.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Under kliniska studier observerades förekomster av överdosering vid administrering av den första dosen hos 3,9 % av patienterna. Samtliga 5 patienter hade hög tumörbörda och skulle ha fått en första dos på 10×10^6 men fick en högre dos på $68-103 \times 10^6$ CAR T-celler. CRS, ICANS och HLH, inklusive svåra händelser, observerades hos patienter som genomgick överdosering. I händelse av en misstänkt överdos ska eventuella biverkningar behandlas i enlighet med de riktlinjer som ges (se avsnitt 4.4).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, antineoplastisk cell- och genterapi, ATC-kod: L01XL12.

Verkningsmekanism

Obekabtagen-autoleucel är en autolog immunterapi som består av patientens egna T-celler som utvecklats för att uttrycka en CAR som känner igen CD19-målceller via den murina CAT13.1E10-hybridom(CAT)-bindande domänen. Engagemang av anti-CD19 (CAT) CAR-positiva T-celler med CD19-uttryckta målceller, såsom cancerceller och normala B-celler, leder till aktivering av de anti-CD19 (CAT) CAR-positiva T-cellerna och nedströms signalering genom CD3-z-domänen. De anti-CD19 (CAT) CAR-positiva T-cellernas proliferering och persistens efter aktivering förstärks av närvaron av den 4-1BB co-stimulatoriska domänen. Denna bindning till CD19 leder till antitumöraktivitet och dödande av CD19-uttryckande målceller.

Studier visar att obekabtagen-autoleucel har en snabb uttömningshastighet på $3,1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ av dess CD19-bindande domän.

Farmakodynamisk effekt

Serumnivåer av cytokiner såsom IL-2, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-15, TNF- α , IFN- γ och granulocyt-makrofag-kolonistimulerande faktorer utvärderades före och upp till 3 månader efter infusion av obekabtagen-autoleucel. Toppnivå av plasmacytokiner observerades vid dag 28 efter infusion med obekabtagen-autoleucel och nivåerna återgick till baslinjen vid månad 3.

På grund av obekabtagen-autoleucels måleffekt förväntas en period med B-cellsapläsi.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för obekabtagen-autoleucel är baserad på resultaten av FELIX-studien (EU CT-nummer 2024-512903-38-00), en öppen, multicenter, enarmad fas Ib/II-studie av obekabtagen-autoleucel hos vuxna patienter med recidiverande/refraktär (r/r) B ALL.

Det primära utfallet av kohort IIA var frekvens av övergripande fullständig remission definierat som andelen patienter som uppnådde fullständig remission (complete remission, CR) eller fullständig remission med ofullständig hematologisk återhämtning (complete remission with incomplete haematologic recovery, CRi) bedömt av en oberoende responsgranskningskommitté (Independent Response Review Committee, IRRC), och de sekundära utfallen omfattade varaktighet av remission (duration of remission, DOR), frekvens av fullständig remission (complete remission rate, CRR) och andel patienter som uppnådde respons i form av negativ minimal kvarvarande sjukdom (minimal residual disease, MRD).

Patienterna i den pivotala studien var vuxna (≥ 18 år) med r/r CD19+ B ALL, förekomst av en blastandel på $\geq 5\%$ i benmärgen vid screening och bekräftat CD19-uttryck efter behandling med blinatumomab. Recidiverande eller refraktär status definierades enligt följande: primär refraktär sjukdom, första recidiv efter en remission som varade ≤ 12 månader, r/r akut lymfatisk leukemi (ALL) efter 2 eller fler tidigare systemiska behandlingslinjer, eller r/r ALL åtminstone mer än 3 månader efter alloge HSCT. Patienter med Philadelphia-kromosom-positiv ALL var lämpade om de var intoleranta mot eller hade misslyckats med 2 behandlingslinjer med någon tyrosinkinashämmare (tyrosine kinase inhibitor, TKI) eller en behandlingslinje med andra generationens TKI, eller om TKI-behandling var kontraindicerad. Patienter med tidigare CD19-riktad behandling förutom blinatumomab exkluderades. Behandlingen bestod av lymfocytreducerande kemoterapi följt av obekabtagen-autoleucel som en infusion med delad dos med en total måldos på 410×10^6 CD19 CAR-positiva viabla T-celler (se avsnitt 4.2).

I den pivotala kohort IIA fick 113 patienter leukaferes-behandling (leukaferesuppsättning) och 94 (83,2 %) patienter behandlades med minst en obekabtagen-autoleucel-infusion (infusionsuppsättning): 19 patienter avbröt utan att få infusion av orsaker relaterade till dödsfall (12 patienter), biverkning (neutropen sepsis relaterad till den underliggande sjukdomen [1 patient]) och läkarens beslut (1 patient). Fem (5) av 113 leukaferes-behandlade patienter (4,4 %) fick inte någon obekabtagen-autoleucel-infusion på grund av tillverkningsrelaterade problem.

Medianåldern för de 94 patienterna som behandlades med infusion var 50 år, varav 83 patienter var i åldern 26 år och äldre. Fördelningen mellan manliga och kvinnliga patienter som fick infusion med obekabtagen-autoleucel var lika med 47 män och 47 kvinnor. Sjuttio (70) patienter var vita (74,5 %); 29 patienter hade latinamerikansk etnisk bakgrund (30,9 %) (tabell 5).

Åttioåtta (88) patienter (93,6 %) fick överbryggande behandling (t.ex. kemoterapi, inotuzumabozogamicin, TKI) mellan leukaferes och lymfocytreducerande kemoterapi för att kontrollera tumörbördan. Alla patienter fick infusion med obekabtagen-autoleucel dag 1 och var inlagda på sjukhus till dag 10 minst.

Tabell 5: Demografiska och sjukdomsrelaterade egenskaper vid baslinjen för FELIX-studien (kohort IIA)

	Infusionsuppsättning (N = 94)	Leukaferesuppsättning (N = 113)
Medianålder, intervall (år)	50 (20-81)	49 (20-81)
Ålderskategori (år), n (%)		
≥ 18 år och ≤ 25 år	11 (11,7)	13 (11,5)
> 25 år	83 (88,3)	100 (88,5)
Kön, n (M/K)	47 M/47 K	61 M/52 K
Ras, n (%)		
Vit	70 (74,5)	87 (77,0)
Philadelphiakromosom-positiv status (BCR-ABL-positiv), n (%)	25 (26,6)	26 (23,0)
Medianantal tidigare behandlingslinjer, n (intervall)	2 (1-6)	2 (1-6)
≥ 3 tidigare behandlingslinjer, n (%)	29 (30,9)	35 (31,0)
Refraktär till senaste föregående behandlingslinjen, n (%)	51 (54,3)	60 (53,1)
Tidigare HSCT, n (%)	36 (38,3)	43 (38,1)
Tidigare blinatumomab, n (%)	33 (35,1)	42 (37,2)
Tidigare inotuzumab, n (%)	30 (31,9)	37 (32,7)
Blastandel i % i benmärgen vid lymfocytreducering, median (intervall)	43,5 (0-100)	43,5 (0-100)
Blastandel i % i benmärgen vid lymfocytreducering, n (%)		
> 75 %	30 (31,9)	30 (26,5)
> 20 % till 75 %	27 (28,7)	27 (23,9)
5-20 %	14 (14,9)	14 (12,4)
< 5 %	23 (24,5)	23 (20,4)
Saknade	0	19 (16,8)
Extramedullär sjukdom vid lymfocytreducering, n (%)	19 (20,2)	21 (18,6)

ABL = Abelson murine leukaemia (Abelsons leukemivirus); BCR = breakpoint cluster region;
K = kvinna HSCT = hematopoetisk stamcellstransplantation; M = man.

Den primära effektanalysen utvärderades hos patienter som fick minst en infusion av obekabtagen-autoleucel (infusionsuppsättning) i den pivotala kohort IIA i FELIX-studien (tabell 6). Hos de 94 patienterna i infusionsuppsättningen var mediandosen som gavs 410×10^6 CD19 CAR-positiva viabla T-celler (intervall: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR-positiva viabla T-celler). Åttiofem (85) patienter (90,4 %) fick den totala måldosen på 410×10^6 CD19 CAR-positiva viabla T-celler. Sex (6) patienter (6,4 %) fick endast den första dosen, främst på grund av biverkningar (3,2 %), progressiv sjukdom (1,1 %), tillverkningsrelaterade problem (1,1 %) och dödsfall (1,1 %). Mediantillverkningstiden från mottagande av leukaferes till produktcertifiering var 20 dagar (intervall: 17–43 dagar) och mediantiden från leukaferes till infusion med obekabtagen-autoleucel var 35,5 dagar (intervall: 25–92 dagar). Medianuppföljningen (varaktighet från första infusion till brytdatum för datainsamling 07-feb-2024) var 20,25 månader (intervall: 13–30 månader).

Det sekundära utfallet, frekvens av MRD-negativa patienter bland den totala andelen patienter med fullständig remission (total remissionsfrekvens, dvs. overall remission rate, ORR = CR eller CRi) utvärderades genom nästa generations sekvensering, polymeraskedjereaktion och flödescytometri.

Tabell 6: Effektanalys (kohort IIA)

	Infusionsuppsättning(N = 94)	Leukaferesuppsättning(N = 113)
Total remissionsfrekvens (ORR: CR + CRi)		
n (%)	72 (76,6)	72 (63,7)
95 % KI (%)	(66,7; 84,7)	(54,1; 72,6)
Fullständig remission (CR) oavsett tidpunkt		
n (%)	52 (55,3)	55 (48,7)
95 % KI (%)	(44,7; 65,6)	(39,2; 58,3)
MRD-negativ frekvens bland CR eller CRi (NGS/PCR/flödescytometri)^a		
N ^b	72	72
n (%)	64 (88,9)	64 (88,9)
95 % KI (%)	(79,3; 95,1)	(79,3; 95,1)
Varaktighet av remission (DOR)		
N ^b	72	72
Median i månader ^c	14,06	14,06
95 % KI (intervall i månader)	(8,18; NE)	(8,18; NE)

BM = bone marrow (benmärg); BOR = best overall response post-Aucatzyl infusion (bästa totala respons efter Aucatzyl-infusion); KI = konfidensintervall; CR = complete remission (fullständig remission); CRi = complete remission with incomplete recovery of counts (fullständig remission med ofullständig hematologisk återhämtning); DOR = duration of remission (varaktighet av remission); FACS = fluorescence-activated cell sorting (fluorescensaktiverad cellsortering); MRD = minimal residual disease (minimal kvarvarande sjukdom); IRRC = Independent Response Review Committee (oberoende responsgranskningskommitté); NE = not estimable (ej möjligt att uppskatta); NGS = next-generation sequencing (nästa generations sekvensering); ORR = overall remission rate (total remissionsfrekvens); PCR = polymerase chain reaction (polymeraskedjereaktion); SCT = stem cell transplantation (stamcellstransplantation).

^a Patienter i remission enligt IRRC med MRD-negativ BM enligt central ClonoSEQ NGS/PCR/FACS.

^b Patienter som uppnådde BOR med CR eller CRi.

^c Med censurering för SCT och annan ny cancerbehandling.

Bland de patienter i åldern 26 år och äldre som tillhörde infusionsuppsättningen (N = 83), var ORR-frekvensen 78,3 % (95 % KI [konfidensintervall]: 67,9; 86,6) med en CR-frekvens på 57,8 % (95 % KI: 46,5; 68,6). Median-DOR var 14,1 månader (95 % KI: 8,1; NE [ej möjligt att uppskatta]) hos patienter med respons.

Bland de patienter som fick den totala rekommenderade dosen på 410×10^6 CAR-positiva viabla T-celler, var ORR-frekvensen 81,2 % med en CR-frekvens på 61,2 %. Median-DOR var 14,1 månader (95 % KI: 8,2; NE) hos patienter med respons. För 9 patienter (9,6 %) som inte fick måldosen, inklusive 6 patienter som endast fick den första dosen, var ORR-frekvensen 33,3 % med en CR-frekvens på 0 %. Median-DOR var 5,2 månader (95 % KI: NE; NE) hos patienter med respons (CRi).

För patienter som fick båda doserna ($N = 88$; 93,6 %), hade patienter som fick en lägre första dos på 10×10^6 celler (blastandel > 20 % i benmärgen, hög sjukdomsbörda, $N = 56$) en numeriskt lägre ORR (75,0 %; 95 % KI: 61,6; 85,6) än patienter som fick en högre första dos på 100×10^6 celler (blastandel ≤ 20 % i benmärgen, låg sjukdomsbörda, $N = 32$) (87,5 %; 95 % KI: 71,0; 96,5). Median-DOR var 12,5 månader (95 % KI: 7,1; NE) hos patienter med respons som fick en lägre första dos på 10×10^6 celler och 14,2 månader (95 % KI: 10,7; NE) hos patienter med respons som fick en högre första dos på 100×10^6 celler.

Bland patienter med recidiv före start av nya anti-cancerbehandlingar hade 46,4 % CD19-negativt recidiv, 10,7 % hade CD19-mixat recidiv och 42,9 % hade CD19-positivt recidiv.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat uppskov för kravet att skicka in studieresultat för Aucatzyl för en eller flera grupper av den pediatrika populationen med B ALL (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Villkorat godkännande

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel. Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Cellkinetik

Obekabtagen-autoleucels farmakokinetik (PK) utvärderades hos 94 patienter med r/r CD19+ B ALL som fick en mediandos på 410×10^6 CD19 CAR-positiva viabla T-celler (intervall: $10\text{--}480 \times 10^6$ CD19 CAR-positiva viabla T-celler).

En snabb expansion efter infusion av den första dosen förekom hos majoriteten av patienterna och fortsatte efter den andra dosen upp till mediantiden för maximal expansion till topp ($T_{\max}$) vid dag 14 (intervall: 2-55 dagar).

En minskning av CAR T-koncentrationer började kort efter dag 28 och uppnådde en stabiliserad koncentration från månad 6. Maximal persistens observerades vid 27,7 månader.

En hög expansionsnivå observerades i allmänhet oavsett responsstatus (CR/CRi jämfört med icke-CR/icke-CRi). Totalt 84,6 % (22/26) av patienterna med pågående remission hade pågående CAR T-persistens vid den sista laboratorieundersökningen.

Tabell 7: Sammanfattning av farmakokinetiska parametrar i perifert blod enligt BOR (kohort IIA, infusionsuppsättning)

Parameter mått	Bästa totala respons		Totalt (N = 94)
	CR/CRi (N = 72)	Icke-CR/CRi (N = 22)	
$C_{\max}$ (kopior/ μ g DNA)			
N	72	22	94
Geometriskt medelvärde (Geo-CV %)	117 381 (206,0)	107 465 (832,7)	114 982 (287,6)
Intervall (min-max)	2 120-478 000	129-600 000	129-600 000
$T_{\max}$ (dagar)			
N	72	22	94
Median	14	17	14
Intervall (min-max)	2-55	6-28	2-55
AUC _(0-28 dgr) (kopior/ μ g DNA*dagar)			
N	68	14	82
Geometriskt medelvärde (Geo-CV %)	1 089 908 (236,0)	1 404 899 (186,4)	1 138 188 (225,6)
Intervall (min-max)	17 900-6 730 000	176 000-7 230 000	17 900-7 230 000

AUC_(0-28 dgr) = area under koncentration-tidskurvan från dag 0 till dag 28; BOR = best overall response (bästa totala respons); $C_{\max}$ = maximal koncentration; CR = complete remission (fullständig remission); CRi = complete remission with incomplete recovery of counts (fullständig remission med ofullständig hematologisk återhämtning); DNA = deoxiribonukleinsyra; Geo-CV% = geometric coefficient of variation (geometrisk variationskoefficient); PK = pharmacokinetic (farmakokinetisk); $T_{\max}$ = time to maximum concentration (tid till maximal koncentration).

Patienter som fick en första delad dos på 10×10^6 celler (blastandel > 20 %) visade en högre expansion av CAR T-celler ($C_{\max}$ och AUC_{0-28 dgr}) jämfört med patienter som fick en första delad dos på 100×10^6 celler (blastandel $\leq$ 20 %). Patienter med hög expansion tenderade i sin tur att ha högre frekvenser av CRS och ICANS. Därför är hög tumörbörda den huvudsakliga riskfaktorn för debut av CRS och ICANS.

I FELIX-studien var patienternas mediankroppsvikt 75,75 kg (intervall: 42,6-230,6 kg). PK-profilen var jämförbar mellan patienter med lägre (< 75,75 kg) och högre ($\geq$ 75,75 kg) kroppsvikt.

Särskilda populationer

Kön eller ålder (under 65 år, 65-74 år och 75-84 år) hade ingen signifikant inverkan på Aucatzyls farmakokinetik ($C_{\max}$, AUC_{0-28 dgr} eller persistens).

Data i den icke-vita populationen (tabell 5) är för begränsade för att dra några slutsatser om inverkan av ras på farmakokinetiska parametrar.

Inga studier av Aucatzyl hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion utfördes.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Aucatzyl består av humana T-celler. Därför finns det inga representativa *in vitro*-analyser, *ex vivo*-modeller eller *in vivo*-modeller för att korrekt hantera de toxikologiska egenskaperna hos den humana produkten. Följaktligen utfördes inga toxikologiska studier som traditionellt används för läkemedelsutveckling.

Inga studier avseende karcinogenicitet eller gentoxicitet har utförts med Aucatzyl. Inga studier har utförts för att utvärdera Aucatzyls effekter på fertilitet, reproduktion och utveckling.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat

Fosfatbuffrad saltlösning (PBS): kaliumdivätefosfat, natriumklorid, dinatriumfosfat, kaliumklorid, vatten för injektionsvätskor

Human albuminlösning

Dimetylsulfoxid (DMSO)

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

6 månader vid ≤ -150 °C.

Efter upptining: 1 timme vid rumstemperatur.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Aucatzyl måste förvaras i gasfasen av flytande kväve (≤ -150 °C) och måste förbli fruset tills patienten är redo för behandling för att tillse att det finns viabla celler som kan administreras till patienten. Upptinat läkemedel får inte frysas på nytt. Läkemedlet får inte bestrålas före eller under användning eftersom detta kan inaktivera läkemedlet.

Förvaringsanvisningar och hållbarhet för läkemedlet efter upptining finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll och utrustning för användning, administrering eller implantation

Infusionspåse/-påsar av etylenvinylacetat (EVA) med ett förseglat tillförselrör och 2 tillgängliga spetsportar, innehållande antingen 10-20 ml (50 ml påsar) eller 30-70 ml (250 ml påsar) celldispersion. En individuell behandlingsregim omfattar 3 eller fler infusionspåsar för en total dos på 410×10^6 CD19 CAR-positiva viabla T-celler. Varje infusionspåse är individuellt förpackad inuti ett omslag i en metallkassett. Metallkassetter är förpackade i en ModPak, dvs. en modulär kryoförpackningssats. Det får plats upp till 4 kassetter i en enda ModPak. Det kan krävas två ModPak för att transportera maximalt 7 kassetter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

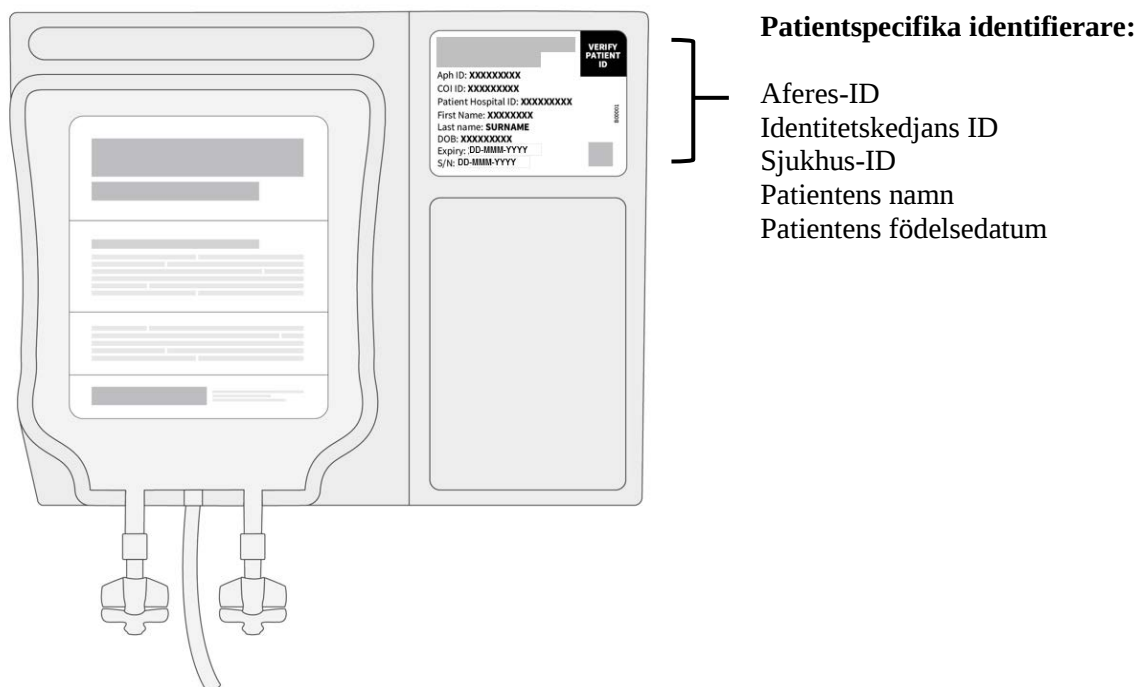
Läkemedlet får inte bestrålas före eller under användning eftersom detta kan inaktivera läkemedlet.

Mottagande och förvaring av Aucatzyl

- Aucatzyl levereras i en kryobehållare med flytande kväve i gasfasen (≤ -150 °C).
- Bekräfta patientens identitet. Öppna kryobehållaren, ta fram RfIC och metallkassetten/-kassetterna. Öppna metallkassetten/-kassetterna och ta fram infusionspåsar i det genomskinliga omslaget. Patientens identitet måste överensstämma med patientidentifierarna på infusionspåsen med Aucatzyl och i RfIC, som finns inuti kryobehållaren och på infusionspåsarernas etiketter (se figur 2).
- Tiden utanför gasfasen för flytande kväve ska hållas till ett absolut minimum för att undvika för tidig upptining av läkemedlet (det rekommenderas att tiden inte överstiger 90 sekunder).
- Om patientens identitet inte överensstämmer med den som anges i RfIC eller på etiketten: Infundera inte läkemedlet. Kontakta Autolus på 00800 0825 0829 om det finns några avvikelser mellan etiketterna och patientidentifierarna.

- Förvara infusionspåsen/-påsar i metallkassetten/-kassetterna, överför Aucatzyl till klinikens förvaring med flytande kväve i gasfas $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ (tills det är klart för överföring, upptining och infusion).

Figur 2: Patientspecifika identifierare



Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Aucatzyl måste transporteras inom kliniken i förslutna, okrossbara, läckagesäkra behållare.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade humanceller från blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Aucatzyl måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.

Planering före beredning av Aucatzyl

Patientens tillverkningsatsspecifika RfIC och doseringsschemats planeringskalender kommer att tillhandahållas i kryobehållaren

Bekräfta att patientidentifierarna i RfIC och på infusionspåsar stämmer överens (se figur 2).

1. Se till att resultaten av patientens BM-bedömning är tillgängliga (se avsnitt 4.2, Benmärgsbedömning).
2. Den planeringskalender med Aucatzyls doseringsschema, som finns i RfIC, hjälper till att fastställa lämplig dosregim att administrera dag 1 (3 dagar ± 1 dag] efter slutförandet av lymfocytreducerande kemoterapi) och dag 10 (± 2 dagar). Registrera följande information i doseringsschemats planeringskalender:
 - a. Blastandelen från patientens benmärgsbedömning.
 - b. Aucatzylpåsens/-påsarernas serienummer, antalet påstyper som krävs för varje dos och den specificerade volymen som ska administreras via spruta (för dosen på 10×10^6) som transkriberats från RfIC.
3. Genom att fylla i planeringskalendern med doseringsschemat för Aucatzyl får den behandlande läkaren vägledning om hur många påsar och respektive dos som krävs, samt om beredningen av Aucatzyl för dag 1 och dag 10 (± 2 dagar), se figur 1.

Överföring och upptining före infusion

- Använd det ifyllda doseringsschemat för vägledning och överför ENDAST den/de kassett/kassetter och infusionspåse/infusionspåsar som krävs för den aktuella doseringsdagen från klinikens förvaring med flytande kväve i gasfas till ett lämpligt överföringskärl (dvs. en kryobehållare med flytande kväve i gasfas, som bibehåller en temperatur på $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) för transport till platsen för påsens upptining.
- Överför den/de kassett/kassetter som krävs, en i taget, och bekräfta varje Aucatzyl-påses serienummer och patientidentifierare på varje infusionspåses etikett (se figur 2).
- Tiden utanför gasfasen för flytande kväve ska hållas till ett absolut minimum för att undvika för tidig upptining av läkemedlet (det rekommenderas att tiden inte överstiger 90 sekunder).
- Om mer än en infusionspåse har krävts en viss doseringsdag, tina upp varje infusionspåse en i taget. Ta inte ut efterföljande påsar från förvaringen med flytande kväve i gasfas ($\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$) förrän infusionen av föregående påse är klar.
- Låt Aucatzyl-infusionspåsen ligga kvar i omslaget, tina upp vid $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ med hjälp av ett vattenbad eller en anordning för upptining tills det inte finns några synliga frysta klumpar kvar i infusionspåsen. Varje påse ska masseras försiktigt tills cellerna precis har tinat upp. Upptining av varje infusionspåse tar mellan 2 och 8 minuter. Ta bort från vattenbadet eller anordningen för upptining omedelbart efter att upptiningen är klar. Ta försiktigt ut infusionspåsen från omslaget och var försiktig så att inte påsen och portarna skadas.
- Blanda försiktigt påsens innehåll så att klumpar av cellmaterial fördelas och administrera omedelbart till patienten.
- Upptinat läkemedel får inte frysas eller kylas ned på nytt.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung följas. Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Aucatzyl måste saneras med ett lämpligt desinfektionsmedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och allt material som varit i kontakt med Aucatzyl (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1951/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i artikel 9 i förordning (EG) nr 507/2006, och i enlighet med denna ska Innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel var sjätte månad.

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Viktiga faktorer:

Tillgång till tocilizumab och klinikers kvalificering

Innehavaren av godkännandet för försäljning kommer att säkerställa att sjukhus och deras associerade kliniker som dispenserar Aucatzyl är kvalificerade i enlighet med det överenskomna kontrollerade distributionsprogrammet genom att:

- Säkerställa omedelbar tillgång till tocilizumab på kliniken per patient före Aucatzyl-infusion. I det undantagsfall då tocilizumab inte finns tillgängligt måste behandlingskliniken ha tillgång till lämpliga alternativa åtgärder istället för tocilizumab för behandling av CRS.
- Säkerställa att hälso- och sjukvårdspersonal som är involverad i behandlingen av en patient har slutfört utbildningsprogrammet.

Rådgivningsverktyg för utbildning/säkerhet

Innan Aucatzyl lanseras i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med den nationella behöriga myndigheten om utbildningsmaterialets innehåll och format.

Vägledning för hälso- och sjukvårdspersonal

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att i varje medlemsstat där Aucatzyl marknadsförs ska all hälso- och sjukvårdspersonal som förväntas förskriva, dispensera och administrera Aucatzyl förse med ett vägledande dokument för att:

- övervaka och hantera CRS samt neurologiska tecken och symtom
- övervaka och hantera ICANS
- säkerställa att allvarliga biverkningar som tyder på CRS eller ICANS rapporteras på tillräckligt och lämpligt sätt
- säkerställa att det dygnet runt finns omedelbar tillgång till tocilizumab, en IL-6-receptorhämmare, före Aucatzyl-infusion. I det undantagsfall då tocilizumab inte finns tillgängligt måste behandlingskliniken ha tillgång till lämpliga alternativa åtgärder istället för tocilizumab för behandling av CRS.
- informera om risken för överdosering och medicineringsfel
- informera om risken för sekundär malignitet av T-cellsursprung
- informera om säkerhet och effektivitet i långvariga uppföljningsstudier och om vikten av att bidra till sådana studier.

Patientkort

För att informera och förklara för patienterna:

- de risker för CRS och ICANS som är förknippade med Aucatzyl
- behovet att omedelbart rapportera symtomen till sin behandlande läkare
- behovet av att förbli i närheten av den plats (inom 2 timmars resa) där de fick Aucatzyl i minst 4 veckor efter infusion med Aucatzyl
- att patienten inte får donera organ eller blod
- behovet att alltid bära med sig patientkortet.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att ytterligare karakterisera den långsiktiga säkerheten och effekten av Aucatzyl hos vuxna patienter med recidiverande eller refraktär B-cell prekursor akut lymfatisk leukemi ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och skicka in resultaten av en långtidsuppföljning av patienter som tidigare behandlats med obekabtagen-autoleucel, enligt ett godkänt protokoll.	30 juni 2039
Icke-interventionell säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkännts (PASS): För att ytterligare karakterisera den långsiktiga säkerheten och effekten av Aucatzyl hos vuxna patienter med recidiverande eller refraktär B-cell prekursor akut lymfatisk leukemi ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten av en prospektiv studie baserad på data från ett register, enligt ett godkänt protokoll.	30 juni 2045

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande för försäljning” enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att bekräfta den långsiktiga effekten och säkerheten av Aucatzyl hos vuxna patienter med recidiverande eller refraktär B-cell prekursor akut lymfatisk leukemi ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in slutliga resultat av den kliniska studien FELIX, en öppen, multicenter, enarmad fas Ib/II-studie av obekabtagen-autoleucel hos vuxna patienter med recidiverande/refraktär B-cell prekursor akut lymfatisk leukemi.	30 juni 2029
För att bekräfta effekten och säkerheten av Aucatzyl hos vuxna patienter med recidiverande eller refraktär B-cell prekursor akut lymfatisk leukemi ska innehavaren av godkännandet för försäljning lämna in resultaten av en prospektiv, icke-interventionell studie som undersöker effekt och säkerhet baserat på data från samma register som används för att karakterisera den långsiktiga säkerheten och effekten av Aucatzyl, enligt ett godkänt protokoll.	31 juli 2030

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

MODPAK-ETIKETT

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Aucatzyl 410 x 10⁶ celler infusionsvätska, dispersion
obekabtagen-autoleucel (CAR+ viabla T-celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Autologa anrikade humana T-celler transducerade *ex vivo* med en lentiviral vektor som kodar för en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR).

Detta läkemedel innehåller celler med ursprung från människa.

Innehåll: 410 x 10⁶ CAR+ viabla T-celler vid en tillverkningsberoende koncentration.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: dinatriumedetat, kaliumdivätefosfat, natriumklorid, dinatriumfosfat, kaliumklorid, vatten för injektionsvätskor, dimetylsulfoxid, human albuminlösning. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion.

Måldosen kan levereras i en eller två ModPaks. Varje ModPak kan innehålla upp till 4 kassetter med olika påskonfigurationer.

1/1-förpackning.

1/2-förpackning.

2/2-förpackning.

Läs frisläppningscertifikatet för infusion före användning.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Läs frisläppningscertifikatet för infusion före användning.

Se doseringsschemats planeringskalender för vägledning om lämplig patientspecifik dosregim.

Intravenös användning.

STOPP Verifiera patient-ID.

Använd INTE leukocytfiler.

Bestråla INTE.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras i flytande kväve i gasfas $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Används inom 1 timme efter upptining.
Får ej frysas ned på nytt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Detta läkemedel innehåller celler från människa. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i
enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1951/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Aph-id:
COI.id:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

19. INFORMATION OM LEVERANSKEDJAN
--

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE BEHÅLLARE (KASSETT)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aucatzyl 410 x 10⁶ cellers infusionsvätska, dispersion
obekabtagen-autoleucel (CAR+ viabla T-celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Autologa anrikade humana T-celler transducerade *ex vivo* med en lentiviral vektor som kodar för en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR).

Detta läkemedel innehåller celler med ursprung från människa.

Innehåll:

≤ 100 × 10⁶ CAR+ viabla T-celler vid en tillverkningsatsberoende koncentration.

100 × 10⁶ CAR+ viabla T-celler vid en tillverkningsatsberoende koncentration.

≤ 300 × 10⁶ CAR+ viabla T-celler vid en tillverkningsatsberoende koncentration.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: dinatriummedetat, kaliumdivätefosfat, natriumklorid, dinatriumfosfat, kaliumklorid, vatten för injektionsvätskor, dimetylsulfoxid, human albuminlösning. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, dispersion.

10 x 10⁶ påskonfiguration.

10 ml per påse.

100 x 10⁶ påskonfiguration.

10-20 ml per påse.

Dosen kan suspenderas i en eller flera infusionspåsar.

100 x 10⁶ påskonfiguration.

30-70 ml per påse.

300 x 10⁶ påskonfiguration.

30-70 ml per påse.

Dosen kan suspenderas i en eller flera infusionspåsar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Extrahera specificerad volym via spruta (10 x 10⁶ påskonfiguration)
Läs bipacksedeln före användning.
Läs frisläppningscertifikatet för infusion före användning.
Se doseringsschemats planeringskalender för vägledning om lämplig patientspecifik dosregim.
Intravenös användning.
STOPP Verifiera patient-ID.
Använd INTE leukocytfiler.
Bestråla INTE.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN****7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Endast för autolog användning.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras i flytande kväve i gasfas ≤ -150 °C. Används inom 1 timme efter upptining.
Får ej frysas ned på nytt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

Detta läkemedel innehåller celler från människa. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i
enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1951/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

Aph-id:
COI-id:
Sjukhus-ID:
Förnamn:
Efternamn:
Patientens födelsedatum:
Serienr:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INFUSIONSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Aucatzyl 410 x 10⁶ celler infusionsvätska, dispersion
obekabtagen-autoleucel (CAR+ viabla T-celler)
Intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Extrahera specificerad volym via spruta (10 x 10⁶ påskonfiguration).

Läs bipacksedeln före användning.
Läs frisläppningscertifikatet för infusion före användning.
Använd INTE leukocytfilter.
Bestråla INTE.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER
--

Aph-id:
COI-id:
Sjukhus-ID:
Förnamn:
Efternamn:
Patientens födelsedatum:
Serienr:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

10 x 10⁶ påskonfiguration.
10 ml per påse.
Innehåll: ≤ 100 x 10⁶ CAR+ viabla T-celler.

100 x 10⁶ påskonfiguration.
10-20 ml per påse.
Innehåll: ≤ 100 x 10⁶ CAR+ viabla T-celler.
Dosen kan suspenderas i en eller flera infusionspåsar.

100 x 10⁶ påskonfiguration.
30-70 ml per påse.
Innehåll: 100 x 10⁶ CAR+ viabla T-celler.

300 x 10⁶ påskonfiguration.
30-70 ml per påse.
Innehåll: ≤ 300 x 10⁶ CAR+ viabla T-celler.

Dosen kan suspenderas i en eller flera infusionspåsar.

6. ÖVRIGT

STOPP Verifiera patient-ID.

Endast för autolog användning.

UPPGIFTER SOM SKA STÅ PÅ DET FRISLÄPPNINGSCERTIFIKAT FÖR INFUSION (RfIC) SOM MEDFÖLJER VARJE LEVERANS FÖR EN PATIENT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aucatzyl 410 x 10⁶ cellers infusionsvätska, dispersion
obekabtagen-autoleucel (CAR+ viabla T-celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Autologa anrikade humana T-celler transducerade *ex vivo* med en lentiviral vektor som kodar för en anti-CD19 chimär antigenreceptor (CAR).

3. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET, OCH DOS AV LÄKEMEDLET

Måldos	410 x 10⁶ CD19 CAR-positiva viabla T-celler
---------------	---

Påskonfiguration: 10 x 10⁶ CD19 CAR-positiva viabla T-celler (Blå påse)		
Läkemedelspåsens serienummer		
Antal påsar för dos på 10 x 10 ⁶	1	Påse
Volym per påse	10	ml
Antal CD19 CAR-positiva viabla T-celler i påsen		x 10⁶
Volym att administrera via spruta 10 x 10⁶ CD19 CAR-positiva viabla T-celler		ml

Påskonfiguration: 100 x 10⁶ CD19 CAR-positiva viabla T-celler (orange påse)		
Läkemedelspåsens serienummer		
Antal påsar som krävs för dos på 100 x 10 ⁶		Påse/påsar
Volym per påse		ml
Antal CD19 CAR-positiva viabla T-celler i varje påse		x 10⁶
Volym att administrera via infusion	Hela påsen/påsarna	

Påskonfiguration: 300 x 10⁶ CD19 CAR-positiva viabla T-celler (röd påse)		
Läkemedelspåsens serienummer		
Antal påsar som krävs för dos på 300 x 10 ⁶		Påse/påsar
Volym per påse		ml
Antal CD19 CAR-positiva viabla T-celler i varje påse		x 10⁶
Volym att administrera via infusion	Hela påsen/påsarna	

4. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning.

STOPP Verifiera patient-ID.

Använd INTE leukocytfiler.

Bestråla INTE.

Se doseringsschemats planeringskalender för vägledning om lämplig patientspecifik dosregim.

5. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Spara detta dokument och ha det tillgängligt under förberedelsen för administrering av Aucatzyl.

Endast för autolog användning.

För brådskande frågor, kontakta Autolus Patient Scheduling på 00800 0825 0829

6. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras och transporteras i flytande kväve i gasfas ≤ -150 °C.

Används inom 1 timme efter upptining.

Upptinat läkemedel får ej frysas på nytt och ska förvaras i skydd mot kyla.

7. UTGÅNGSDATUM

Läkemedlets utgångsdatum:

8. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller celler från människa. Oanvänt läkemedel eller avfall måste kasseras i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av humanbiologiskt avfall.

9. TILLVERKNINGSSATSNUMMER, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER

COI-id: CHG2344

SEC:

Aph-id/DIN:

Patientens sjukhus-id:

Patientens förnamn:

Patientens mellaninitial:

Patientens efternamn:

Patientens födelsedatum:

10. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Autolus GmbH

Im Schwarzenbach 4

79576 Weil am Rhein

Tyskland

11. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/25/1951/001

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Aucatzyl 410 x 10⁶ celler infusionsvätska, dispersion obekabtagen-autoleucel (CAR+ viabla T-celler)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Din läkare kommer att ge dig ett patientinformationskort. Läs det noggrant och följ instruktionerna i det.
- Visa alltid patientinformationskortet för läkaren eller sjuksköterskan när du ser dem eller om du söker dig till sjukhus.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Aucatzyl är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges Aucatzyl
3. Hur Aucatzyl ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aucatzyl ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Aucatzyl är och vad det används för

Aucatzyl är ett genterapiläkemedel som innehåller den aktiva substansen obekabtagen-autoleucel. Läkemedlet är speciellt tillverkat för dig av dina egna T-celler. T-celler är en typ av vita blodkroppar som är viktiga för att ditt immunsystem (kroppens försvar) ska fungera ordentligt.

Aucatzyl är ett cancerläkemedel som används hos vuxna i åldern 26 år och äldre för att behandla akut lymfatisk B-cellsleukemi (B ALL), en typ av blodcancer som påverkar vita blodkroppar i din benmärg som kallas B-lymfoblaster. Det används när din cancer har kommit tillbaka (recidiverande cancer) eller inte har blivit bättre med tidigare behandling (refraktär cancer).

Den aktiva substansen i Aucatzyl, obekabtagen-autoleucel, innehåller en patients egna T-celler, som har modifierats genetiskt i ett laboratorium så att de bildar ett protein som kallas chimär antigenreceptor (CAR). CAR kan binda till (fastna på) ett annat protein som finns på ytan av cancerceller och kallas CD19. När en patient får en infusion (dropp) med Aucatzyl fastnar de modifierade T-cellerna på cancercellerna och dödar dem, vilket hjälper till att rensa ut cancer från kroppen.

Om du har några frågor om hur Aucatzyl fungerar eller varför detta läkemedel har ordinerats till dig, fråga din läkare.

2. Vad du behöver veta innan du ges Aucatzyl

Du får inte ges Aucatzyl

- om du är allergisk mot något innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6), Om du tror att du kan vara allergisk, rådfråga din läkare.
- om du inte kan få behandling som kallas lymfocytreducerande kemoterapi, som används för att minska antalet vita blodkroppar i blodet (se även avsnitt 3, Hur Aucatzyl ges).

Varningar och försiktighet

Aucatzyl tillverkas av dina egna vita blodkroppar och får endast ges till dig (autolog användning).

Patienter som behandlas med Aucatzyl kan utveckla nya cancerformer. Det har förekommit rapporter om patienter som utvecklar T-cells cancer efter behandling med liknande läkemedel. Tala med din läkare om du får någon ny svullnad i lymfkörtlarna eller hudförändringar som till exempel nya utslag eller knölar.

Tester och kontroller

Innan du ges Aucatzyl

Din läkare kommer att utföra kontroller för att bestämma hur Aucatzyl ska ges till dig eller om du behöver ytterligare läkemedel (se även avsnitt 3, Hur du ges Aucatzyl). Baserat på resultaten av testerna kan din läkare vänta med eller ändra dina planerade behandlingar med Aucatzyl.

Din läkare kommer att utföra följande tester och kontroller:

- Kontrollera om du har några lung-, hjärt-, lever- eller njurproblem.
- Leta efter tecken på infektion; alla infektioner kommer att behandlas innan du får Aucatzyl.
- Kontrollera tecken och symtom på transplanterat-mot-värd-sjukdom (graft versus host disease, GvHD) om du har genomgått en stamcellstransplantation (en procedur där en patients benmärg ersätts för att bilda ny benmärg) inom de senaste 3 månaderna. GvHD uppstår när transplanterade celler angriper kroppen och orsakar symtom som utslag, illamående, kräkningar, diarré och blodig avföring.
- Kontrollera om du har eller haft sjukdomar som påverkar det centrala nervsystemet. Detta omfattar tillstånd som epilepsi, stroke, allvarliga hjärnskador eller psykiska sjukdomar under de senaste 3 månaderna.
- Kontrollera om din cancer håller på att förvärras. Symtom på att din cancer förvärras kan omfatta feber, svaghetskänsla, blödande tandkött och blåmärken.
- Kontrollera om cancern har spridit sig till hjärnan.
- Kontrollera ditt blod för urinsyra och för hur många cancerceller det finns i ditt blod. Detta kommer att visa om det är troligt att du kommer att utveckla ett tillstånd som kallas tumörlyssyndrom. Du kan få läkemedel som hjälper till att förhindra tillståndet.
- Kontrollera om du har hepatit B-, hepatit C- eller hiv-infektion. Du kan behöva behandling för någon av dessa infektioner innan du kan få Aucatzyl.
- Kontrollera om du har vaccinerats under de senaste 6 veckorna eller om du planerar att vaccinera dig under de närmaste månaderna.

Om något av ovanstående gäller dig, eller om du är osäker, tala med din läkare eller sjuksköterska innan du ges Aucatzyl.

Efter att du har givits Aucatzyl

Tala omedelbart om för din läkare eller sjuksköterska eller sök genast akut vård om du får något av följande:

- Feber och frossa, lågt blodtryck och lågt syre i blodet som kan orsaka symtom som snabb eller ojämn hjärtrytm och andfåddhet. Detta kan vara tecken på ett allvarligt problem som kallas cytokinfrisättningssyndrom (cytokine release syndrome, CRS). Se avsnitt 4 för andra symtom på CRS.
- Medvetandeförlust eller sänkt medvetandegrad, ofrivillig skakning (tremor), anfall, svårigheter att tala, sluddrigt tal och svårigheter att förstå tal. Detta kan vara tecken på allvarliga problem med nervsystemet som kallas immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS).
- Värme känsla, feber, frossa eller darrningar, halsont eller munsår. Detta kan vara tecken på en infektion som kan orsakas av låga nivåer av vita blodkroppar som kallas neutrofiler.
- Känsla av extrem trötthet, svaghet och andfåddhet. Detta kan vara tecken på låga nivåer av röda blodkroppar (anemi).
- Lättare att börja blöda eller få blåmärken. Detta kan vara tecken på låga nivåer av blodplättar, komponenter som hjälper blodet att koagulera (trombocytopeni).

Om något av ovanstående gäller dig, eller om du är osäker, tala med din läkare eller sjuksköterska.

För att minimera ovanstående risker kommer du att övervakas för biverkningar dagligen i 14 dagar efter den första infusionen. Din läkare kommer att bestämma hur ofta du ska övervakas efter de första 14 dagarna och kommer att fortsätta med övervakningen i minst 4 veckor efter det. Din läkare kan behöva ge dig ytterligare läkemedel för att kontrollera biverkningarna, t.ex. glukokortikosteroider, tocilizumab och/eller antibiotika.

Din läkare kommer regelbundet att kontrollera dina blodvärden eftersom antalet blodkroppar kan minska, och om antalet blodkroppar redan är lågt kan läkaren kontrollera om det fortsätter att vara lågt.

Håll dig nära (inom 2 timmars resa) behandlingskliniken där du fick Aucatzyl i minst 4 veckor. Se avsnitt 3.

Du kommer att bli ombedd att delta i en långvarig uppföljningsstudie eller ett register för ökad förståelse av de långvariga effekterna av Aucatzyl.

Donera inte blod, organ, vävnader eller celler för transplantation.

Barn och ungdomar

Aucatzyl ska inte användas av barn och ungdomar under 18 år.

Andra läkemedel och Aucatzyl

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Innan du ges Aucatzyl ska du i synnerhet tala om för din läkare eller sjuksköterska om:

- Du tar några läkemedel som försvagar immunsystemet, t.ex. kortikosteroider, eftersom dessa läkemedel kan påverka effekten av Aucatzyl.
- Du tidigare fått någon behandling som riktar sig mot CD19-proteinet.

Vaccinationer

Du får inte vaccineras med vissa vacciner som kallas levande vacciner:

- Under de 6 veckorna innan du får den korta cytostatikabehandlingen (som kallas lymfocytreducerande kemoterapi) för att förbereda din kropp för Aucatzyl.
- Under Aucatzyl-behandling.
- Efter behandling medan immunsystemet återhämtar sig.

Tala med din läkare om du behöver vaccineras.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel. Detta beror på att effekterna av Aucatzyl hos gravida eller ammande kvinnor inte är kända och det kan skada foster eller ammade barn.

Du kommer att få göra ett graviditetstest innan behandlingen påbörjas. Aucatzyl ska endast ges om resultatet visar att du inte är gravid. Du ska använda preventivmedel under behandlingen med Aucatzyl. Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid efter behandling med Aucatzyl, tala omedelbart med din läkare.

Körförmåga samt användning av verktyg och maskiner

Du ska inte köra bil, använda verktyg eller maskiner eller delta i aktiviteter som kräver att du är uppmärksam i minst 8 veckor efter infusionen. Aucatzyl kan orsaka problem som exempelvis förändrad eller minskad medvetandegrad, förvirring och krampanfall. Se avsnitt 4, Eventuella biverkningar.

Aucatzyl innehåller natrium, kalium och dimetylsulfoxid (DMSO)

Detta läkemedel innehåller 1 131 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per total dos. Detta motsvarar 57 % av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Detta läkemedel innehåller 39 mg kalium per dos. Detta bör beaktas av patienter med reducerad njurfunktion eller patienter som ordinerats kaliumfattig kost.

Aucatzyl innehåller också DMSO som kan orsaka allvarliga allergiska reaktioner.

3. Hur Aucatzyl ges

Ge dina egna blodkroppar för att tillverka Aucatzyl

Aucatzyl tillverkas av dina egna vita blodkroppar.

- Din läkare kommer att ta en del av ditt blod med hjälp av ett rör (kateter) som placeras i din ven.
- Vissa av dina vita blodkroppar kommer att separeras från ditt blod och resten av blodet lämnas tillbaka till din kropp. Detta kallas "leukaferes" och kan ta mellan 3 och 6 timmar.
- Dina vita blodkroppar används för att tillverka Aucatzyl speciellt för dig. Detta kan ta cirka 21 dagar.

Andra läkemedel som du kommer att ges före Aucatzyl

- Från dag 6 till dag 3 innan du får Aucatzyl kommer du att ges en typ av behandling som kallas lymfocytreducerande kemoterapi. Den här behandlingen gör att de modifierade T-cellerna i Aucatzyl kan föröka sig i din kropp efter att du fått Aucatzyl. Det kan hända att Aucatzyl-behandlingen skjuts upp en tid beroende på hur du reagerar på kemoterapin.
- En benmärgsbedömning krävs innan den lymfocytreducerande kemoterapin påbörjas för att fastställa hur mycket Aucatzyl som ska ges under den första och andra infusionen.

- Ungefär 30 minuter innan du får Aucatzyl kommer du att få paracetamol och difenhydramin (ett allergiläkemedel). Detta hjälper till att förhindra infusionsreaktioner och feber.

Hur du ges Aucatzyl

Aucatzyl kommer att ges till dig av en läkare på en kvalificerad behandlingsklinik som har erfarenhet av detta läkemedel.

- Din läkare kommer att kontrollera att Aucatzyl har gjorts från ditt eget blod genom att kontrollera att dina identitetsuppgifter som patient stämmer överens med uppgifterna på infusionspåsen med Aucatzyl.
- Aucatzyl ges som infusion (dropp) i en ven.
- Du kommer att få Aucatzyl genom 2 infusioner som ges med cirka 9 dagars mellanrum så att den totala måldosen uppnås. Den första infusionen kommer att pågå i högst 10 minuter. Om du märker några biverkningar ska du omedelbart informera din läkare. Den andra infusionen pågår vanligtvis knappt en timme.
- Hur mycket Aucatzyl som ges under den första och den andra infusionen beror på hur omfattande din leukemi är. Dosen av obekabtagen-autoleucel som ges under den första och den andra infusionen anpassas till svårighetsgraden av din leukemi. Den totala måldosen förblir dock densamma oavsett hur svår din leukemi är.

Fråga din läkare eller sjuksköterska om du är osäker på hur Aucatzyl ges till dig.

Efter att den första dosen av Aucatzyl har getts

- Håll dig nära behandlingskliniken (inom 2 timmars resa) i minst 4 veckor.
- Du kommer att övervakas dagligen i 14 dagar efter den första infusionen så att din läkare kan kontrollera att behandlingen fungerar och vid behov hjälpa dig med eventuella biverkningar, såsom CRS, ICANS eller infektioner (se avsnitt 2, Varningar och försiktighet).
- Din läkare kommer att bedöma om din andra dos av Aucatzyl ska fortsätta som planerat. Om du får några allvarliga symtom kan den andra dosen behöva skjutas upp eller så kan behandlingen behöva avbrytas helt. Efter den andra dosen måste du också övervakas dagligen i 14 dagar efter infusionen för eventuella biverkningar, precis som vid den första infusionen.

Om du missar ett avtalat besök

Kontakta läkaren eller behandlingskliniken så snart som möjligt för att få en ny tid.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Aucatzyl kan orsaka biverkningar som kan vara allvarliga eller livshotande. **Tala omedelbart om för din läkare** om du får någon av följande biverkningar efter din Aucatzyl-infusion:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- Feber och frossa, lågt blodtryck och lågt syre i blodet som kan orsaka symtom som snabb eller ojämn hjärtrytm och andfåddhet. Detta kan vara tecken på ett allvarligt problem som kallas cytokinfrisättningssyndrom (cytokine release syndrome, CRS). Andra symtom på cytokinfrisättningssyndrom är illamående, kräkningar, diarré, trötthet, muskelsmärta, ledsmärta, svullnad, huvudvärk, hjärt-, lung- och njursvikt samt leverskada.

- Medvetandeförlust eller sänkt medvetandegrad, ofrivillig skakning (tremor), anfall, svårigheter att tala, sluddrigt tal och svårigheter att förstå tal. Detta kan vara tecken på allvarliga problem med nervsystemet som kallas immuneffektorcell-associerat neurotoxicitetssyndrom (ICANS).
- Värme känsla, feber, frossa eller darrningar, munsår eller halsont. Detta kan vara tecken på infektion.
- Känsla av extrem trötthet, svaghet och andfåddhet. Detta kan vara tecken på låga nivåer av röda blodkroppar (anemi).
- Onormalt låga nivåer av neutrofiler, en typ av vita blodkroppar, som kan öka risken för infektion (neutropeni).
- Lättare att börja blöda eller få blåmärken. Detta kan vara tecken på låga nivåer av blodplättar, komponenter som hjälper blodet att koagulera (trombocytopeni).

Om du får någon av ovanstående biverkningar efter att ha fått Aucatzyl, **sök akutsjukvård.**

Andra eventuella biverkningar

Andra biverkningar anges nedan. Om dessa biverkningar blir svåra eller allvarliga, eller om du är orolig över dem, ska du omedelbart tala om det för din läkare.

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- lågt antal vita blodkroppar (leukopeni)
- låga nivåer av lymfocyter, en typ av vita blodkroppar (lymfopeni)
- neutropeni med feber (febril neutropeni)
- illamående
- förstoppning
- diarré
- magont (buksmärta)
- kräkningar
- huvudvärk
- onormal hjärnfunktion (encefalopati)
- yrsel
- feber (pyrexia)
- snabb hjärtrytm (takykardi)
- lågt blodtryck (hypotoni)
- blödning (hemorragi)
- smärta
- trötthet (utmattning)
- svullnad (ödem)
- hosta
- minskad aptit
- ledsmärta (muskuloskeletal smärta)
- utslag
- svampinfektion
- viktnedgång
- problem med blodets koagulation (koagulopati)
- höga nivåer av serumferritin, ett protein som lagrar järn i kroppen (hyperferritinemi)
- ökning av leverenzymerna som ses i blodanalyser

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- frossa
- ansamling av vita blodkroppar som skadar inre organ, inklusive benmärg, lever och mjälte, och förstör andra blodkroppar (hemofagocytisk lymfohistiocytos)

- låga nivåer av immunglobuliner (antikroppar) i blodet vilket leder till en hög risk för infektion (hypogammaglobulinemi)
- inflammation i munslemhinnan (stomatit)
- oregelbundna hjärtslag (arytmi)
- hjärtsvikt
- infusionsrelaterad reaktion, inklusive symtom som feber, frossa, utslag eller andningssvårigheter
- okontrollerade dartringar eller skakningar i en eller flera kroppsdelar (tremor)
- förvirring (delirium)

En utveckling av nya cancertyper som börjar i T-celler (sekundära maligniteter av T-cellsursprung) har rapporterats hos patienter som använder andra CAR T-läkemedel.

Tala om för din läkare om du får någon av de biverkningar som anges ovan. Om dessa biverkningar blir svåra eller allvarliga, eller om du är orolig över dem, ska du omedelbart tala om det för din läkare.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt **via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Aucatzyl ska förvaras

Följande uppgifter är endast avsedda för läkare.

Används före utgångsdatum som anges på infusionspåsens etikett efter EXP.

Förvaras och transporteras i djupfrys tillstånd i gasfasen av flytande kväve $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Tina inte upp läkemedlet förrän det är klart att användas. Hållbarhet efter upptining: 1 timme.

Får ej frysas på nytt.

Använd inte detta läkemedel om infusionspåsen är skadad eller läcker.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt lokala riktlinjer för hantering av avfall från material av humant ursprung.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är obekabtagen-autoleucel. Läkemedlet är förpackat i 3 eller fler infusionspåsar som innehåller en total måldos på 410×10^6 anti-CD19 CAR-positiva viabla T-celler för att möjliggöra en delad dosregim.

Övriga innehållsämnen är dinatriumedetat, dimetylsulfoxid (DMSO), human albuminlösning och fosfatbuffrad saltlösning (PBS), bestående av kaliumdivätefosfat, natriumklorid, dinatriumfosfat, kaliumklorid och vatten för injektionsvätskor. Se avsnitt 2, Aucatzyl innehåller natrium, kalium och dimetylsulfoxid (DMSO).

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade mänskliga celler från blod.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Aucatzyl är en färglös till blekgul, starkt opaliserande infusionsvätska, dispersion. Det levereras i 3 eller fler infusionspåsar som är individuellt förpackade inuti ett omslag i en metallkassett. Metallkassetterna är förpackade i en ModPak, som transporteras i en kryobehållare.

Innehavare av godkännande för försäljning

Autolus GmbH
Im Schwarzenbach 4
79576 Weil am Rhein
Tyskland

Tfn: 00800 0825 0829 (avgiftsfritt nummer, detta nummer gäller i alla EU-länder)

Tillverkare

Marken Germany GmbH
Moenchhofallee 13
65451 Kelsterbach
Tyskland

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”.

Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal (se produktresuméns avsnitt 6.6):

Aucatzyl är avsett för autolog användning.

Behandlingen består av en delad dos för infusion som innehåller en dispersion av CD19 CAR-positiva viabla T-celler i 3 eller fler infusionspåsar.

Måldosen för Aucatzyl är 410×10^6 CD19 CAR-positiva viabla T-celler som levereras i 3 eller fler infusionspåsar.

Behandlingsregimen består av en delad dos för infusion som ska administreras dag 1 och dag 10 (± 2 dagar):

- Dosregimen kommer att fastställas utifrån tumörbördan bedömd genom blastandel i benmärgen (BM) från ett prov som tagits inom 7 dagar före starten av lymfocytreducerande behandling (se avsnittet nedan - "Benmärgsbedömning").
- Se även frisläppningscertifikatet för infusion (RfIC) och doseringsschemats planeringskalender för de faktiska cellantalen och cellvolymerna som ska infunderas och för att välja lämplig dosregim.

Bekräfta Aucatzyls tillgänglighet innan den lymfocytreducerande kemoterapien påbörjas (se produktresumén, avsnitt 4.4). Tillverkningstiden (tiden från mottagande av leukaferes till läkemedlets certifiering) är cirka 20 dagar (intervall: 17-43 dagar).

Före administrering av lymfocytreducerande kemoterapi och Aucatzyl ska patienter på nytt genomgå klinisk utvärdering för att säkerställa att patienten är lämpad för behandlingen.

Mottagande och lagring av Aucatzyl:

- Aucatzyl levereras i en kryobehållare med flytande kväve i gasfasen ($\leq -150^\circ\text{C}$) direkt till det laboratorium för cellterapi som är knutet till infusionskliniken.
- Patientens identitet måste överensstämma med de patientidentifierare som anges i RfIC för Aucatzyl och på infusionspåsens etikett.
- **Kontrollera att patientens identitetsuppgifter på infusionspåsarerna överensstämmer med patientidentifierarna på kryobehållaren**, se figur 1. Kontakta Autolus på 00800 0825 0829 om det finns några avvikelser mellan etiketterna och patientidentifierarna.
- Förvara infusionspåsen/-påsarerna i metallkassetten/-kassetterna, överför Aucatzyl till klinikens förvaring med flytande kväve i gasfas $\leq -150^\circ\text{C}$ (tills det är klart för upptining och administrering).
- **Tiden utanför gasfasen för flytande kväve ska hållas till ett absolut minimum för att undvika för tidig upptining av läkemedlet (det rekommenderas att tiden inte överstiger 90 sekunder).**

Administrering

Följ administreringsanvisningarna noggrant för att minimera doseringsfel.

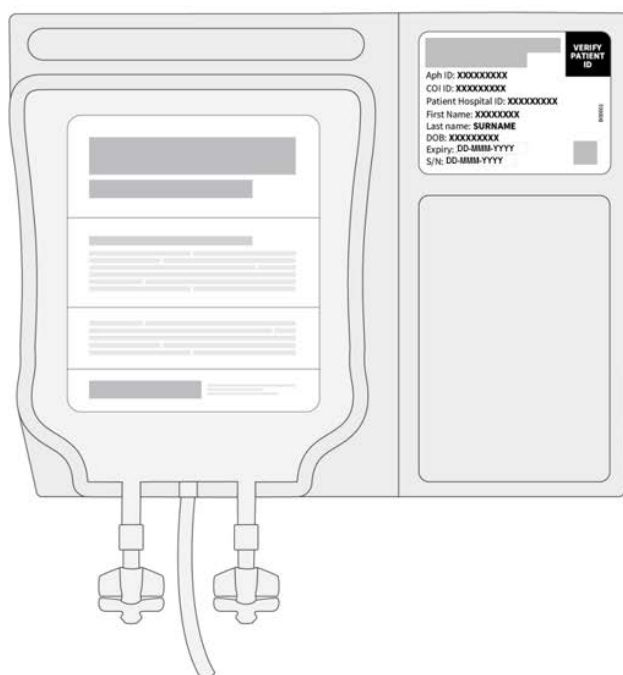
Aucatzyl är endast avsett för autolog användning. Patientens identitet måste överensstämma med patientidentifierarna på Aucatzyl-infusionspåsen. Infundera inte Aucatzyl om uppgifterna på den patientspecifika etiketten inte stämmer överens med den avsedda patienten.

Förberedelse av patienten för Aucatzyl-infusion

Benmärgsbedömning

En BM-bedömning måste finnas tillgänglig från ett biopsi- och/eller aspiratprov som tagits inom 7 dagar före starten av den lymfocytreducerande kemoterapi. BM-bedömningen kommer att användas för att bestämma dosregimen för Aucatzyl: Regim vid hög tumörbörda om blastandelen är > 20 % eller regim vid låg tumörbörda om blastandelen är $\leq 20\%$, se figur 2.

Figur 1: Patientspecifika identifierare



Om resultaten av benmärgsbedömningen är ofullständiga:

- Upprepa biopsi eller aspirering (men endast en gång). OBSERVERA att upprepad biopsi eller aspirat får endast tas före lymfocytreducerande kemoterapi.
- Om resultaten förblir ofullständiga, fortsätt med regimen vid hög tumörbörda (dvs. administrering av dosen 10×10^6 dag 1) enligt Aucatzyls dosregim med delad dos anpassad enligt tumörbörda.

Figur 2: Dosregim med delad dos anpassad enligt tumörbörda

Dosregim vid hög tumörbörda

(Blastandel i benmärg > 20 % eller ofullständiga resultat)

Dag 1		Dag 10 (± 2 dagar)
10×10^6 -dos administrerad via <i>spruta</i> *	➔	100×10^6 -dos administrerad via <i>infusionspåse</i> ⁺ och 300×10^6 -dos administrerad via <i>infusionspåse</i> ⁺

Dosregim vid låg tumörbörda

(Blastandel i benmärg $\leq 20\%$)

Dag 1		Dag 10 (± 2 dagar)
100 x 10 ⁶ -dos administrerad via infusionspåse ⁺		10 x 10 ⁶ -dos administrerad via <i>spruta</i> * och 300 x 10 ⁶ -dos administrerad via infusionspåse ⁺

* Se RfIC för exakt volym som ska administreras via spruta. Konfigurationen med infusionspåse innehållande 10 x 10⁶ CD19 CAR-positiva viabla T-celler har vanligen en överfyllnad och det är därför viktigt att endast den angivna volymen dras upp.

+ Doserna 100 x 10⁶ och 300 x 10⁶ ska suspenderas i en eller flera infusionspåsar.

Överbryggande behandling

Före infusion kan överbryggande behandling övervägas enligt förskrivarens val för att minska tumörbördan eller stabilisera sjukdomen.

Förbehandling (lymfocytreducerande kemoterapi)

- Bekräfta Aucatzyls tillgänglighet innan den lymfocytreducerande kemoterapin påbörjas. Tillverkningstiden (tiden från mottagande av leukaferes till läkemedlets certifiering) är cirka 20 dagar (intervall: 17-43 dagar).
- Administrera den lymfocytreducerande kemoterapien före infusion av Aucatzyl: fludarabin (FLU) 30 mg/m²/dag intravenöst och cyklofosfamid (CY) 500 mg/m²/dag intravenöst. FLU och CY ska ges tillsammans i 2 dagar medan fludarabin ska ges ensamt den tredje och fjärde dagen (total dos: FLU 120 mg/m²; CY 1 000 mg/m²). För dosjustering av cyklofosfamid och fludarabin, se motsvarande produktresuméer för cyklofosfamid och fludarabin.
- Återbehandling med lymfocytreducerande kemoterapi, hos patienter som inte kunde få Aucatzyl-dosen dag 1 som planerat, kan övervägas om Aucatzyl-dosen har skjutits upp med mer än 10 dagar. Lymfocytreducerande kemoterapi ska inte upprepas efter att den första dosen av Aucatzyl har administrerats. Infundera Aucatzyl 3 dagar (± 1 dag) efter avslutad lymfocytreducerande kemoterapi (dag 1), vilket medger en washout på minst 48 timmar.

Aucatzyl-behandlingen ska skjutas upp hos vissa riskgrupper av patienter. Återbehandling med lymfocytreducerande kemoterapi, hos patienter som inte kunde få Aucatzyl-dosen dag 1 som planerat, kan övervägas om Aucatzyl-dosen har skjutits upp med mer än 10 dagar. Den andra delen av dosen kan behöva skjutas upp för att hantera toxiciteter.

Premedicinering

- För att minimera risken för en infusionsreaktion, premedicinera med paracetamol (1 000 mg oralt) och difenhydramin 12,5-25 mg intravenöst eller oralt (eller motsvarande läkemedel) före Aucatzyl-infusionen. Profylaktisk användning av systemiska kortikosteroider rekommenderas inte.

Förberedelse av Aucatzyl

Före administrering måste det bekräftas att patientens identitet överensstämmer med de unika patientuppgifterna på infusionspåsen med Aucatzyl och i den RfIC som presenteras i Autolus schemaläggningsportal. Denna RfIC kommer också att tillhandahållas i kryobehållaren. Det totala antalet infusionspåsar med Aucatzyl som ska administreras måste också bekräftas med den patientspecifika informationen i RfIC.

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet

Aucatzyl måste transporteras inom kliniken i förslutna, okrossbara, läckagesäkra behållare.

Detta läkemedel innehåller genetiskt modifierade humanceller från blod. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Aucatzyl måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda skyddshandskar, skyddskläder och ögonskydd) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.

Förberedelse före administrering

- Förvara infusionspåsen/-påsar i metallkassetten/-kassetterna och överför Aucatzyl till klinikens förvaring med flytande kväve i gasfas $\leq -150\text{ °C}$ (tills det är klart för upptining och administrering).
- **Tiden utanför gasfasen för flytande kväve ska hållas till ett absolut minimum för att undvika för tidig upptining av läkemedlet (det rekommenderas att tiden inte överstiger 90 sekunder).**

Planering före beredning av Aucatzyl

Patientens tillverkningssatsspecifika RfIC och doseringsschemats planeringskalender kommer att tillhandahållas i kryobehållaren och via schemalägningsportalen.

Bekräfta att patientidentifierarna i RfIC och på infusionspåsar stämmer överens, se figur 1.

1. Se till att resultaten av patientens BM-bedömning är tillgängliga (se produktresumén, avsnitt 4.2, Benmärgsbedömning).

ANMÄRKNING: Resultaten av bedömningen av blastandelen i patientens benmärg kommer att användas för att välja lämplig dosregim: Dosregim vid hög tumörbörda om blastandelen är $> 20\%$ eller vid ofullständigt resultat, eller dosregim vid låg tumörbörda om blastandelen är $\leq 20\%$, se figur 2.

2. Den planeringskalender med Aucatzyls doseringsschema, som finns i RfIC, hjälper till att fastställa lämplig dosregim att administrera dag 1 (3 dagar $[\pm 1\text{ dag}]$ efter slutförandet av lymfocytreducerande kemoterapi) och dag 10 (± 2 dagar). Registrera följande information i doseringsschemats planeringskalender:
 - a. Blastandelen från patientens benmärgsbedömning.
 - b. Aucatzylpåsens/-påsar serienummer, antalet påstyper som krävs för varje dos och den specificerade volymen som ska administreras via spruta (för dosen på 10×10^6) som transkriberats från RfIC.
3. Genom att fylla i planeringskalendern med doseringsschemat för Aucatzyl får den behandlande läkaren vägledning om hur många påsar och respektive dos som krävs, samt om beredningen av Aucatzyl för dag 1 och dag 10 (± 2 dagar). RfIC ger mer information och finns inuti locket på kryobehållaren.

Överföring och upptining

- Använd det ifyllda doseringsschemat för vägledning och överför ENDAST den/de kassett/kassetter och infusionspåse/infusionspåsar som krävs för den aktuella doseringsdagen från klinikens förvaring med flytande kväve i gasfas till ett lämpligt överföringskärl (dvs. en kryobehållare med flytande kväve i gasfas, som bibehåller en temperatur på $\leq -150\text{ °C}$) för transport till platsen för påsens upptining.
- Överför den/de kassett/kassetter som krävs, en i taget, och bekräfta varje Aucatzyl-påses serienummer och patientidentifierare på varje infusionspåses etikett, se figur 1.
- **Tiden utanför gasfasen för flytande kväve ska hållas till ett absolut minimum för att undvika för tidig upptining av läkemedlet (det rekommenderas att tiden inte överstiger 90 sekunder).**
- Om mer än en infusionspåse har behövts på en given doseringsdag, tina upp en infusionspåse i taget. Ta INTE ut efterföljande påsar från förvaringen med flytande kväve i gasfas ($\leq -150\text{ °C}$) förrän infusionen av föregående påse är klar.

- Låt Aucatzyl-infusionspåsen ligga kvar i omslaget, tina vid 37 °C med hjälp av ett vattenbad eller en torr metod för upptining tills det inte finns några synliga frysta klumpar kvar i påsen. Varje påse ska masseras försiktigt tills cellerna precis har tinat. Upptining av varje infusionspåse tar mellan 2 och 8 minuter. Ta bort från vattenbadet eller anordningen för upptining omedelbart efter att upptiningen är klar. Ta försiktigt ut infusionspåsen från omslaget och var försiktig så att inte påsen och portarna skadas.
- Blanda försiktigt påsens innehåll så att klumpar av cellmaterial fördelas och administrera omedelbart till patienten.
- Upptinat läkemedel ska inte frysas eller kylas ned på nytt.

Anvisningar för infusion

Aucatzyl är endast avsett för autolog och intravenös användning. Anvisningar om premedicinering och tillgång till tocilizumab eller lämpligt alternativ för IL-6-hämmande behandling finns i produktresumén, avsnitt 4.2.

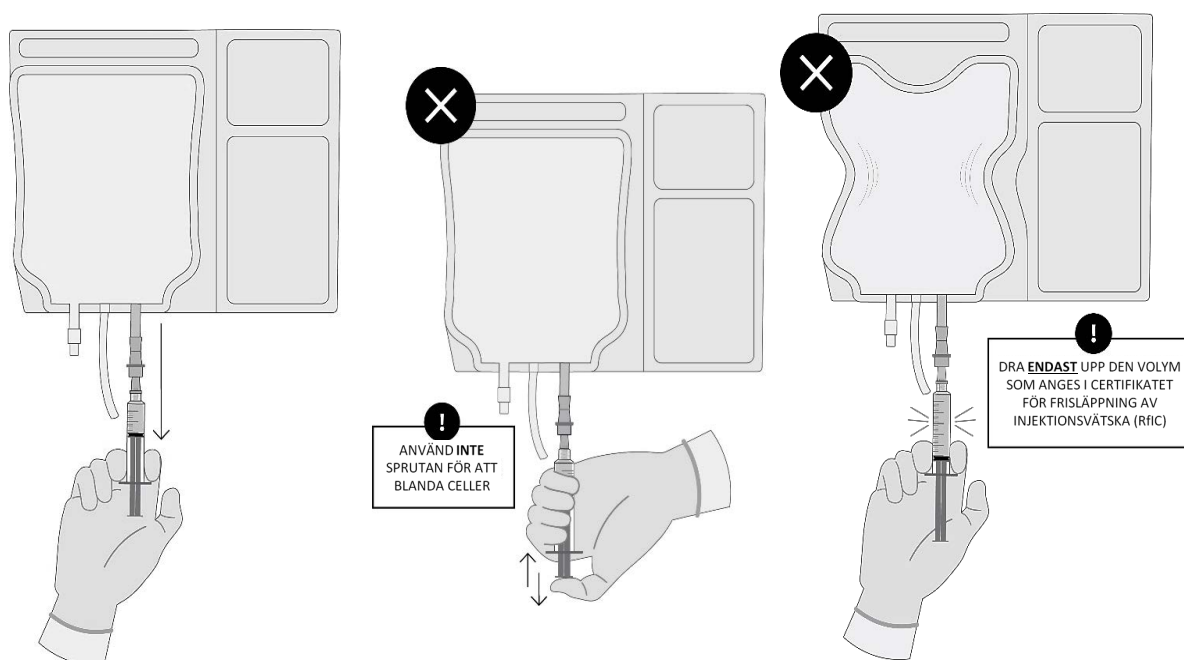
Patientens identitet måste överensstämja med patientidentifierarna i Aucatzyls frisläppningscertifikat för infusion (RfIC) och på infusionspåsen.

Dosadministrering för 10×10^6 CD19 CAR-positiva livsdugliga T-celler (sprutbaserad infusion)

Celldosen på 10×10^6 ska administreras via spruta eftersom detta är det enda sättet att ge den volym som anges i RfIC. Celldosen på 10×10^6 ska dras upp i sprutan enligt följande:

- Bered och administrera Aucatzyl med aseptisk teknik.
- Blanda försiktigt påsens innehåll så att klumpar av cellmaterial fördelas.
- **Den volym som ska administreras för dosen 10×10^6 anges i RfIC.**
- Använd en spruta med minsta möjliga luer-lockspets (1 ml, 3 ml, 5 ml eller 10 ml) med en luer-lock-påspets för att **dra upp den volym som anges i RfIC.**
 - o Använd **INTE** leukocytfiler.
 - o Använd **INTE** sprutan för att blanda cellerna, **se figur 3.**

Figur 3: Vägledning för infusion med spruta för dos på 10×10^6



- Fyll slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning före infusion.

- När Aucatzyl har dragits upp i sprutan ska volymen verifieras och administreras som en intravenös infusion (som en långsam injektion med en infusionshastighet på cirka 0,5 ml/minut) genom en central venport (eller en stor perifer venkateter som är lämplig för blodprodukter).
- Slutför infusionen vid rumstemperatur inom 60 minuter efter upptining och spola infusionsslangen med 60 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
- Kassera allt oanvänt Aucatzyl (i enlighet med lokala riktlinjer för biosäkerhet).

Dosadministrering för 100×10^6 och/eller 300×10^6 CD19 CAR-positiva viabla T-celler

- Se RfIC och doseringsschemats planeringskalender för följande uppgifter:
 - o Volym och totalt antal CD19 CAR-positiva viabla T-celler som finns i varje infusionspåse.
 - o Den dos som ska administreras på den givna doseringsdagen och antalet påsar som krävs för att ge den specificerade CD19 CAR-positiva livsdugliga T-cellsdosen.
 - o Om mer än en påse behövs, ska efterföljande påse inte tinas upp förrän efter att den föregående påsen har administrerats fullständigt.
- Fyll slangen med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning före infusion.
- Administrera Aucatzyl med hjälp av en pump med självtryck eller en peristaltisk pump via en intravenös infusion genom en central venport (eller en stor perifer venkateter som är lämplig för blodprodukter).
 - o Använd **INTE** leukocytfiler.
 - o Aseptiska tekniker måste tillämpas vid utförande av en venpunktion, genomborring av portar och under hela processen för celladministrering.
 - o Blanda försiktigt påsens innehåll så att klumpar av cellmaterial finfördelas till en dispersion under Aucatzyl-infusionen.
 - o Infundera hela innehållet i Aucatzyl-infusionspåsen vid rumstemperatur inom 60 minuter efter upptining med hjälp av en pump med självtryck eller en peristaltisk pump. När hela innehållet i infusionspåsen har infunderats, skölj påsen med 30 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning och spola sedan infusionsslangen med 60 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
 - o Upprepa steg 1-3 för eventuella ytterligare infusionspåsar som krävs den givna doseringsdagen. Börja **inte** upptining av nästa påse förrän infusionen av föregående påse är slutförd.

Övervakning

- Patienter ska övervakas dagligen i 14 dagar efter den första infusionen för tecken och symtom på potentiellt CRS, ICANS och andra toxiciteter.
- Övervakningsfrekvensen efter de första 14 dagarna ska utföras enligt läkarens bedömning och fortsätta i minst 4 veckor efter infusion.
- Instruera patienterna att stanna i närheten av den kvalificerade behandlingskliniken (inom 2 timmars resa) i minst 4 veckor efter den första infusionen.

Åtgärder som ska vidtas vid oavsiktlig exponering

Vid oavsiktlig exponering ska lokala riktlinjer för hantering av material av humant ursprung följas. Arbetsytor och material som kan ha varit i kontakt med Aucatzyl måste saneras med lämpligt desinfektionsmedel.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas för kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och allt material som varit i kontakt med Aucatzyl (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras som potentiellt infektiöst avfall i enlighet med lokala riktlinjer för hantering av avfall av humant ursprung.

BILAGA IV

EUROPEISKA LÄKEMEDELSMYNDIGHETENS SLUTSATSER OM BEVILJANDE AV DET VILLKORLIGA GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Europeiska läkemedelsmyndighetens slutsatser om:

- **Villkorligt godkännande för försäljning**

Efter att ha behandlat ansökan, anser CHMP att nytta-riskförhållandet är gynnsamt för att rekommendera beviljande av villkorligt godkännande för försäljning, vilket förklaras närmare i det offentliga europeiska utredningsprotokollet.