

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

1. IME ZDRAVILA

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celic/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celic/ml disperzija za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Zdravilo Breyanzi (lizokabtagen maralevcel) je gensko spremenjeno zdravilo na osnovi avtolognih celic usmerjenih na CD19. Vsebuje prečiščene humane celice T CD8+ in CD4+ z definirano sestavo, ločeno transducirane *ex vivo* z uporabo lentivirusnega vektorja, nesposobnega za replikacijo, ki izraža himerni antigenski receptor (CAR – chimeric antigen receptor) proti CD19, ki vsebuje enoverižni variabilni fragment vezavne domene (scFv), pridobljene iz mišjega monoklonskega specifičnega protitelesa (mAb; FMC63) proti CD19, in del kostimulacijske endodomene 4-1BB in signalnih domen CD3 zeta (ζ) verige in nefunkcionalnega okrnjenega receptorja za epidermalni rastni faktor (EGFRt – epidermal growth factor receptor).

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Zdravilo Breyanzi vsebuje CAR-pozitivne (CAR+) viabilne celice T, ki jih sestavlja definirana sestava celičnih sestavin CD8+ in CD4+:

Celična sestavina CD8+

Ena viala vsebuje lizokabtagen maralevcel v koncentraciji, odvisni od serije, avtolognih celic T, gensko spremenjenih tako, da izražajo himerni antigenski receptor (CAR-pozitivne viabilne celice T) proti CD19. Zdravilo je pakirano v eni ali več vialah, ki skupaj vsebujejo disperzijo celic $5,1-322 \times 10^6$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T ($1,1-70 \times 10^6$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T/ml), suspendiranih v raztopini krioprotektanta.

Ena viala vsebuje 4,6 ml celične sestavine CD8+.

Celična sestavina CD4+

Ena viala vsebuje lizokabtagen maralevcel v koncentraciji, odvisni od serije, avtolognih celic T, gensko spremenjenih tako, da izražajo himerni antigenski receptor (CAR-pozitivne viabilne celice T) proti CD19. Zdravilo je pakirano v eni ali več vialah, ki skupaj vsebujejo disperzijo celic $5,1-322 \times 10^6$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T ($1,1-70 \times 10^6$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T/ml), suspendiranih v raztopini krioprotektanta.

Ena viala vsebuje 4,6 ml celične sestavine CD4+.

Da dosežemo odmerek zdravila Breyanzi, bo mogoče potrebna več kot ena viala celične sestavine CD8+ in/ali celične sestavine CD4+. Skupni volumen, ki ga mora prejeti bolnik, in potrebno število vial se lahko med posameznima celičnima sestavinama razlikujeta.

Podatki o količini vsake celične sestavine zdravila, vključno s številom vial (glejte poglavje 6), ki jih je treba uporabiti, so navedeni v certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC - Release for infusion certificate), nameščenem v pokrovu kriogenskega vsebnika, uporabljenega za prevoz. RfIC za vsako sestavino vključuje skupni volumen, ki ga naj prejme bolnik, potrebno število vial in volumen,

ki ga je treba odmeriti iz vsake viala na podlagi koncentracije krioprezerviranih CAR-pozitivnih viabilnih celic T.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 12,5 mg natrija, 6,5 mg kalija in 0,35 ml (7,5 % v/v) dimetilsulfoksida na vialo (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za infundiranje (infuzija)

Rahlo motna do motna, brezbarvna do rumena ali rjavkastorumena disperzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Breyanzi je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z difuznim velikoceličnim B-limfomom (DLBCL - diffuse large B-cell lymphoma), B-celičnim limfomom visoke stopnje (HGBCL – high grade B-cell lymphoma), primarnim mediastinalnim velikoceličnim B-limfomom (PMBCL - primary mediastinal large B-cell lymphoma) in folikularnim limfomom stopnje 3B (FL3B - follicular lymphoma grade 3B), ki so refraktarni ali so recidivirali po največ 12 mesecih po dokončanju kemoimunoterapije prve linije.

Zdravilo Breyanzi je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z DLBCL, PMBCL in FL3B, ki so refraktarni ali so recidivirali po dveh ali več linijah sistemskega zdravljenja.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Breyanzi se mora uporabljati v kvalificiranem zdravstvenem centru.

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravstveni delavec, ki ima izkušnje z zdravljenjem hematoloških malignih bolezni in je usposobljen za uporabo zdravila in obravnavo bolnikov, zdravljenih z zdravilom Breyanzi.

V primeru sindroma sproščanja citokinov (CRS – cytokine release syndrome) morata biti pred infundiranjem zdravila Breyanzi na voljo vsaj en odmerek tocilizumaba in oprema za nujno pomoč. Zdravstveni center mora imeti dostop do dodatnih odmerkov tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi pomanjkanja, ki je navedeno v katalogu primanjkljajev Evropske agencije za zdravila, morajo biti pred infundiranjem namesto tocilizumaba na voljo ustrezni alternativni ukrepi za zdravljenje CRS.

Odmerjanje

Zdravilo Breyanzi je namenjeno avtologni uporabi (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje je sestavljeno iz enega odmerka za infundiranje, ki vsebuje disperzijo za infundiranje CAR-pozitivnih viabilnih celic T v eni ali več vialah.

Ciljni odmerek je 100×10^6 CAR-pozitivnih viabilnih celic T (sestavljen iz ciljnega razmerja 1:1 celičnih sestavin CD4+ in CD8+) v razponu $44-120 \times 10^6$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T. Za dodatne informacije o odmerku glejte priloženi certifikat o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC).

Pred začetkom sheme limfodeplecijske kemoterapije je treba potrditi razpoložljivost zdravila Breyanzi.

Pred uporabo limfodeplecijske kemoterapije in zdravila Breyanzi je treba bolnike ponovno klinično oceniti, s čimer se zagotovi, da ni razlogov za odložitev zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Predhodno zdravljenje (kemoterapija za limfodeplecijo)

Kemoterapijo za limfodeplecijo, ki jo sestavlja ciklofosamid 300 mg/m²/dan in fludarabin 30 mg/m²/dan, je treba dajati intravensko 3 dni. Za informacije o prilagajanju odmerka pri okvarjenem delovanju ledvic glejte informacije za predpisovanje fludarabina in ciklofosfamida.

Zdravilo Breyanzi je treba dati 2 do 7 dni po končani kemoterapiji za limfodeplecijo.

Če je med dokončanjem kemoterapije za limfodeplecijo in infundiranjem zdravila Breyanzi zamaknitev, daljša od 2 tednov, mora bolnik ponovno prejeti kemoterapijo za limfodeplecijo, preden prejme infuzijo (glejte poglavje 4.4).

Premedikacija

Priporočljivo je, da se 30 do 60 minut pred infundiranjem zdravila Breyanzi uporabi premedikacija s paracetamolom in difenhidraminom (25-50 mg intravensko ali peroralno) ali drugim antihistaminikom H₁, da se zmanjša možnost reakcije, povezane z infundiranjem.

Izogibajte se profilaktični uporabi sistemskih kortikosteroidov, saj lahko to vpliva na delovanje zdravila Breyanzi (glejte poglavje 4.4).

Spremljanje po infundiranju

- Bolnike je treba v prvem tednu po infundiranju 2-3 krat spremljati glede znakov in simptomov možnega CRS, nevroloških neželenih dogodkov in drugih toksičnosti. Zdravniki naj razmislijo o možnosti hospitalizacije pri prvih znakih ali simptomih CRS in/ali nevroloških neželenih dogodkov.
- Po preteku prvega tedna po infundiranju je pogostnost spremljanja odvisna od presoje zdravnika, spremljanje pa naj se nadaljuje še vsaj 4 tedne po infundiranju.
- Bolnikom je treba svetovati, naj ostanejo v bližini kvalificirane zdravstvene ustanove vsaj 4 tedne po infundiranju.

Posebne populacije

Bolniki z okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV), virusom hepatitisa B (HBV) in virusom hepatitisa C (HCV)

Kliničnih izkušenj pri bolnikih z aktivno okužbo s HIV, HBV ali HCV ni.

Pred odvzemom celic za izdelavo zdravila je treba bolnike presejalno pregledati za HIV, aktivno okužbo s HBV in aktivno okužbo s HCV. Pri bolnikih z aktivno okužbo s HIV ali aktivno okužbo s HCV, levkaferezni material za izdelavo ne bo sprejet (glejte poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina \leq 30 ml/min) ni.

Starejši

Pri bolnikih, starih več kot 65 let, odmerka ni treba prilagajati.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Breyanzi pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Breyanzi je samo za intravensko uporabo.

Priprava zdravila Breyanzi

Pred odtaljevanjem vial je treba potrditi, da se identiteta bolnika ujema z edinstvenimi informacijami o bolniku na transportnem pakiranju, zunanji škatli in certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC). Skupno število vial, ki jih je treba uporabiti, mora biti potrjeno tudi z informacijami za posameznega bolnika na nalepki v certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC) (glejte poglavje 4.4). V primeru morebitnih neskladij med navedbami na nalepki in identifikacijsko oznako bolnika je potrebno nemudoma kontaktirati podjetje.

Dajanje zdravila

- **NE** uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.
- Zagotovite, da so pred infundiranjem in med obdobjem okrevanja na voljo tocilizumab ali druge ustrezne alternative, v izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi pomanjkanja, ki je navedeno v katalogu primanjkljajev Evropske agencije za zdravila, in oprema za nujne primere.
- Potrdite, da se identiteta bolnika ujema z identifikacijsko oznako bolnika na nalepki brizge, ki je priložena ustreznemu certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC).
- Potem ko sestavine zdravila Breyanzi povlečete v brizge, čimprej nadaljujte z dajanjem zdravila. Skupni čas od odstranitve iz zamrzovalnika do dajanja bolniku ne sme preseči 2 ur.

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

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Upoštevati je treba kontraindikacije za limfodeplecijsko kemoterapijo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

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

Avtologna uporaba

Zdravilo Breyanzi je namenjeno samo za avtologno uporabo in se v nobenem primeru ne sme dajati drugim bolnikom. Zdravilo Breyanzi se ne sme uporabiti, če se informacije na ovojnini zdravila in certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC) ne ujemajo z identiteto bolnika.

Razlogi za odložitev zdravljenja

Zaradi tveganj, povezanih z zdravljenjem z zdravilom Breyanzi, je treba infundiranje odložiti, če se pri bolniku pojavi katero koli od naslednjih stanj:

- nerazrešeni resni neželeni učinki (zlasti pljučni dogodki, srčni dogodki ali hipotenzija), vključno s tistimi po predhodnih kemoterapijah;
- aktivne nenadzorovane okužbe ali vnetne bolezni;
- aktivna bolezen presadka proti gostitelju (GVHD - graft-versus-host disease).

V primeru odložitve infundiranja zdravila Breyanzi glejte poglavje 4.2.

Darovanje krvi, organov, tkiva in celic

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Breyanzi, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev.

Limfom osrednjega živčevja (CŽS)

Izkušenj z uporabo zdravila Breyanzi pri bolnikih s primarnimi limfomi osrednjega živčevja ni. Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Breyanzi za sekundarne limfome osrednjega živčevja je malo (glejte poglavje 5.1).

Predhodno zdravljenje z anti-CD19 terapijo

Kliničnih izkušenj z uporabo zdravila Breyanzi pri bolnikih, ki so bili izpostavljeni predhodni terapiji, usmerjeni proti CD19, je malo (glejte poglavje 5.1). Razpoložljivih kliničnih podatkov o CD19-negativnih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Breyanzi, je malo. Bolniki s CD-negativnim statusom glede na imunohistokemijo še vedno lahko izražajo CD19. Upoštevati je treba možna tveganja in koristi, povezane z zdravljenjem CD19-negativnih bolnikov z zdravilom Breyanzi.

Sindrom sproščanja citokinov (CRS)

Po infundiranju zdravila Breyanzi se lahko pojavi CRS, vključno s smrtnimi ali življenjsko nevarnimi reakcijami. Pri bolnikih, ki so prejeli eno predhodno linijo terapije za velikocelični B-limfom (LBCL – large B-cell lymphoma), je bila mediana časa do pojava 4 dni (razpon: 1 do 63 dni, pri čemer je zgornja meja posledica pojava CRS brez vročine, o katerem so poročali pri enem bolniku). Pri bolnikih, ki so prejeli dve ali več predhodnih linij terapije za LBCL, je bila mediana časa do pojava CRS 4 dni (razpon: od 1 do 14 dni). Manj kot polovica bolnikov, zdravljenih z zdravilom Breyanzi, je imelo določeno stopnjo CRS (glejte poglavje 4.8).

V kliničnih študijah je bilo veliko tumorsko breme pred infundiranjem zdravila Breyanzi povezano z večjo pogostnostjo CRS.

Za zdravljenje CRS po infundiranju zdravila Breyanzi so uporabljali tocilizumab in/ali kortikosteroid (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje in obravnava CRS

CRS je treba identificirati na podlagi klinične slike. Bolnike je treba oceniti in zdraviti druge vzroke zvišane telesne temperature, hipoksije in hipotenzije.

Pred infundiranjem zdravila Breyanzi mora biti na lokaciji na voljo vsaj en odmerek tocilizumaba na bolnika. Zdravstvena ustanova mora imeti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi pomanjkanja, ki je navedeno v katalogu primanjkljajev Evropske agencije za zdravila, morajo biti pred infundiranjem namesto tocilizumaba na voljo ustrezni alternativni ukrepi za zdravljenje CRS. Pri bolnikih je treba v prvem tednu po infundiranju zdravila Breyanzi v kvalificirani zdravstveni ustanovi 2-3 krat spremljati znake in simptome CRS. Po prvem tednu po infundiranju naj bo pogostnost spremljanja bolnika odvisna od presoje zdravnika, spremljanje pa se mora nadaljevati vsaj 4 tedne po infundiranju. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo takojšnjo zdravniško pomoč in takojšnje zdravljenje, če se kadar koli pojavijo znaki ali simptomi CRS.

Ob prvem znaku CRS je treba uvesti zdravljenje s podporno oskrbo, tocilizumabom ali tocilizumabom in kortikosteroidi, kot je navedeno v preglednici 1. Zdravilo Breyanzi se po dajanju tocilizumaba in kortikosteroidov še naprej širi (glejte poglavje 5.2).

Pri bolnikih, pri katerih se pojavi CRS, je treba skrbno spremljati delovanje srca in organov, dokler simptomi ne izzvenijo. Pri resnem ali življenjsko nevarnem CRS je treba razmisliti o spremljanju na enoti za intenzivno nego in podpornem zdravljenju.

Ocenitev hemofagocitne limfohistiocitoze/sindroma makrofagne aktivacije (HLH/MAS) mora priti v poštev pri bolnikih s hudim ali neodzivnim CRS. Zdravljenje HLH/MAS mora biti v skladu s smernicami ustanove.

Če med CRS obstaja sum na hkratno nevrološko toksičnost, uporabite:

- kortikosteroide v skladu z agresivnejšo intervencijo na podlagi stopenj CRS in nevrološke toksičnosti v preglednicah 1 in 2;
- tocilizumab v skladu s stopnjo CRS v preglednici 1;
- antiepileptično zdravilo v skladu s stopnjo nevrološke toksičnosti v preglednici 2.

Preglednica 1: Stopnje CRS in smernice za obravnavo

Stopnja CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidi ^b
1. stopnja zvišana telesna temperatura	Če se pojavi 72 ali več ur po infundiranju, jo je treba zdraviti simptomatsko. Če se pojavi manj kot 72 ur po infundiranju, razmislite o uporabi tocilizumaba 8 mg/kg i.v. z 1-urno infuzijo (ne več kot 800 mg).	Če se pojavi 72 ali več ur po infundiranju, jo je treba zdraviti simptomatsko. Če se pojavi manj kot 72 ur po infundiranju, razmislite o uporabi deksametazona 10 mg i.v. vsakih 24 ur.
2. stopnja Simptomi zahtevajo zmerno intervencijo in se nanjo odzivajo. Zvišana telesna temperatura, potreba po kisiku, manjša od 40 % frakcije vdihanega kisika (FiO ₂ - fraction of inspired oxygen), ali hipotenzija, odzivna na tekočine ali majhen odmerek enega vazopresorja, ali toksičnost za organe 2. stopnje.	Dajte tocilizumab 8 mg/kg i.v. z 1-urnim infundiranjem (ne več kot 800 mg). Če v 24 urah ni izboljšanja ali hitrega napredka, znova dajte tocilizumab ter zvečajte odmerek in pogostnost deksametazona (10-20 mg i.v. vsakih 6 do 12 ur). Če še vedno ni izboljšanja ali nadaljnega hitrega napredka, dajte največji odmerek deksametazona, po potrebi preklopite na metilprednizolon v velikem odmerku 2 mg/kg. Po 2 odmerkih tocilizumaba razmislite o uporabi drugih imunosupresivov. Ne presežite 3 odmerkov tocilizumaba v 24 urah ali skupaj 4 odmerkov.	Če se pojavijo 72 ali več ur po infundiranju, razmislite o uporabi deksametazona 10 mg i.v. vsakih 12-24 ur. Če se pojavijo manj kot 72 ur po infundiranju, dajte deksametazon 10 mg i.v. vsakih 12-24 ur.
3. stopnja Simptomi zahtevajo agresivno intervencijo in se nanjo odzivajo. Zvišana telesna temperatura, potreba po kisiku, večja ali enaka 40 % FiO ₂ , ali hipotenzija, zaradi katere je potreben velik odmerek vazopresorja ali več vazopresorjev, ali toksičnost za	Kot pri 2. stopnji.	Dajte deksametazon 10 mg i.v. vsakih 12 ur. Če v 24 urah ni izboljšanja ali CRS hitro napreduje, zvečajte uporabo tocilizumaba in kortikosteroida kot pri 2. stopnji.

Stopnja CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidi ^b
organe 3. stopnje ali transaminitis 4. stopnje.		
4. stopnja Življenje ogrožajoči simptomi. Potrebna podpora z ventilatorjem ali stalna veno-venska hemodializa (CVVHD – Continuous Venous Hemodialysis) ali toksičnost za organe 4. stopnje (razen transaminitisa).	Kot pri 2. stopnji.	Dajte deksametazon 20 mg i.v. vsakih 6 ur.
	Če v 24 urah ni izboljšanja ali CRS hitro napreduje, zvečajte uporabo tocilizumaba in kortikosteroida kot pri 2. stopnji.	

^a Lee *et al* 2014.

^b Če uvedete kortikosteroide, nadaljujte z vsaj 3 odmerki ali dokler simptomi povsem ne izzvenijo in razmislite o postopnem ukinjanju kortikosteroidov.

Nevrološki neželeni učinki

Po zdravljenju z zdravilom Breyanzi so se pojavile nevrološke toksičnosti, ki so lahko resne ali življenjsko nevarne, vključno s takimi, ki se pojavijo sočasno s CRS, po razrešitvi CRS ali v odsotnosti CRS. Pri bolnikih, ki so prejeli eno predhodno linijo terapije za LBCL, je bila mediana časa do pojava prvega dogodka 8 dni (razpon: 1 do 63 dni), pri bolnikih, ki so prejeli dve ali več predhodnih linij terapije za LBCL, pa je bila mediana časa do pojava prvega dogodka 9 dni (razpon: od 1 do 66 dni). Najpogostejši nevrološki simptomi so vključevali encefalopatijo, tremor, afazijo, delirij, omotico in glavobol (glejte poglavje 4.8).

Spremljanje in obravnava nevroloških toksičnosti

Bolnike je treba v prvem tednu po infundiranju v kvalificirani zdravstveni ustanovi 2-3 krat spremljati glede znakov in simptomov nevroloških toksičnosti. Po preteku prvega tedna po infundiranju naj bo pogostnost spremljanja bolnika odvisna od presoje zdravnika, spremljanje pa se mora nadaljevati vsaj 4 tedne po infuziji. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo takojšnjo zdravniško pomoč in takojšnje zdravljenje, če se kadar koli pojavijo znaki in simptomi nevrološke toksičnosti.

Če obstaja sum na nevrološko toksičnost, ga obravnavajte skladno s priporočili v preglednici 2. Izključiti je treba druge vzroke za nevrološke simptome, vključno z vaskularnimi dogodki. Za hudo ali življenjsko nevarno nevrološko toksičnost je treba izvajati podporno zdravljenje z intenzivno nego.

Če med nevrološko toksičnostjo obstaja sum na hkraten CRS, uporabite:

- kortikosteroide v skladu z agresivnejšo intervencijo na podlagi stopenj CRS in nevrološke toksičnosti v preglednicah 1 in 2;
- tocilizumab v skladu s stopnjo CRS v preglednici 1;
- antiepileptično zdravilo v skladu s stopnjo nevrološke toksičnosti v preglednici 2.

Preglednica 2: Ocenjevanje nevrološke toksičnosti (NT) in smernice za obravnavo

Stopnja NT ^a	Kortikosteroidi in antiepileptiki
1. stopnja	<p>Uvedite nesedativne antiepileptike (npr. levetiracetam) za preprečevanje epileptičnih napadov.</p> <p>Če je minilo 72 ali več ur po infundiranju, opazujte bolnika.</p> <p>Če je minilo manj kot 72 ur po infundiranju, dajte deksametazon 10 mg i.v. vsakih 12 do 24 ur za obdobje 2-3 dni.</p>
2. stopnja	<p>Uvedite nesedativne antiepileptike (npr. levetiracetam) za preprečevanje epileptičnih napadov.</p> <p>Deksametazon 10 mg i.v. vsakih 12 ur za obdobje 2-3 dni ali dlje za trdovratne simptome. Pri skupni izpostavljenosti kortikosteroidom, ki traja več kot 3 dni, razmislite o zmanjšanju odmerka.</p> <p>Če po 24 urah ni izboljšanja ali če se nevrološka toksičnost poslabša, povečajte odmerek in/ali pogostnost deksametazona do največ 20 mg i.v. vsakih 6 ur.</p> <p>Če po naslednjih 24 urah še ni izboljšanja, simptomi hitro napredujejo ali nastopijo življenjsko nevarni zapleti, dajte metilprednizolon (polnilni odmerek 2 mg/kg, nato pa 2 mg/kg, razdeljeno na 4 odmerke na dan; odmerek v 7 dneh zmanjšajte).</p>
3. stopnja	<p>Uvedite nesedativne antiepileptike (npr. levetiracetam) za preprečevanje epileptičnih napadov.</p> <p>Deksametazon od 10 do 20 mg i.v. vsakih 8 do 12 ur. Kortikosteroidi niso priporočljivi za izolirane glavobole 3. stopnje.</p> <p>Če se stanje po 24 urah ne izboljša ali če se je nevrološka toksičnost poslabšala, preidite na metilprednizolon (odmerek in pogostnost kot pri 2. stopnji).</p> <p>Če sumite na možganski edem, razmislite o hiperventilaciji in hiperosmolarnem zdravljenju. Dajte velike odmerke metilprednizolona (1-2 g, po potrebi ponovite vsakih 24 ur; zmanjšujte skladno s klinično indikacijo) in ciklofosamid 1,5 g/m².</p>
4. stopnja	<p>Uvedite nesedativne antiepileptike (npr. levetiracetam) za preprečevanje epileptičnih napadov.</p> <p>Deksametazon 20 mg i.v. vsakih 6 ur.</p> <p>Če se stanje po 24 urah ne izboljša ali če se je nevrološka toksičnost poslabšala, preidite na metilprednizolon (odmerek in pogostnost kot pri 2. stopnji).</p> <p>Če sumite na možganski edem, razmislite o hiperventilaciji in hiperosmolarnem zdravljenju. Dajte velike odmerke metilprednizolona (1-2 g, po potrebi ponovite vsakih 24 ur; zmanjšujte skladno s klinično indikacijo) in ciklofosamid 1,5 g/m².</p>

^a Merila NCI CTCAE v.4.03 za ocenjevanje nevroloških toksičnosti.

Okužbe in febrilna nevtropenija

Zdravila Breyanzi ne smemo dajati bolnikom s klinično pomembno aktivno okužbo ali vnetno boleznijo. Pri bolnikih so se po prejemanju tega zdravila (glejte poglavje 4.8) pojavile hude okužbe, vključno z življenjsko nevarnimi ali smrtnimi okužbami. Bolnike je treba spremljati glede znakov in

simptomov okužbe pred uporabo in po uporabi zdravila ter jih ustrezno zdraviti. Profilaktična protimikrobna sredstva je treba dajati skladno s standardnimi smernicami ustanove.

Pri bolnikih so po zdravljenju z zdravilom Breyanzi opazili febrilno nevtropenijo (glejte poglavje 4.8), ki je lahko sočasna s CRS. V primeru febrilne nevtropenije je treba okužbo oceniti in zdraviti s širokospektralnimi antibiotiki, tekočinami in drugo podporno nego, kot je medicinsko indicirano.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Breyanzi, se lahko zveča tveganje hudih/smrtnih okužb s COVID-19. Bolnikom je treba svetovati o pomenu preventivnih ukrepov.

Virusna reaktivacija

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim odzivom se lahko pojavi virusna reaktivacija (npr. HBV, humani herpesvirus 6 [HHV-6]).

Znaki virusne reaktivacije lahko zapletejo in zamaknejo diagnozo in ustrezno zdravljenje neželenih učinkov, povezanih s CAR celicami T. Treba je izdelati ustrezne diagnostične ocene, ki pomagajo razlikovati te znake od neželenih učinkov, povezanih s CAR celicami T.

Reaktivacija HBV, ki je v nekaterih primerih povzročila fulminantni hepatitis, odpoved jeter in smrt, se lahko pojavi pri bolnikih, ki so zdravljeni z zdravili, usmerjenimi proti celicam B. Pri bolnikih s predhodno anamnezo HBV je priporočljiva profilaktična protivirusna supresivna terapija, da se med zdravljenjem z zdravilom Breyanzi in po njem prepreči reaktivacijo HBV (glejte poglavje 5.1).

Serološko testiranje

Pred odvzemom celic za izdelavo zdravila je treba pri bolnikih opraviti presejalne preglede za HBV, HCV in HIV (glejte poglavje 4.2).

Dolgotrajne citopenije

Bolniki imajo lahko po limfodeplecijski kemoterapiji in prejemu zdravila Breyanzi več tednov citopenije (glejte poglavje 4.8). Pred infundiranjem zdravila Breyanzi in po njem je treba spremljati število krvnih celic. Dolgotrajne citopenije je treba obravnavati skladno s kliničnimi smernicami.

Hipogamaglobulinemija

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Breyanzi, se lahko pojavi aplazija celic B, ki povzroči hipogamaglobulinemijo. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Breyanzi, so hipogamaglobulinemijo ugotovili zelo pogosto (glejte poglavje 4.8). Po zdravljenju je treba spremljati ravni imunoglobulina in jih obvladovati skladno s kliničnimi smernicami, vključno s previdnostnimi ukrepi glede okužbe, antibiotično profilakso in/ali imunoglobulinsko nadomestno terapijo.

Sekundarne malignosti

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Breyanzi, se lahko pojavijo sekundarne malignosti. Bolnike je treba glede sekundarnih malignosti spremljati vse življenje. Če pride do sekundarne maligne bolezni, ki izvira iz celic T, se mora kontaktirati podjetje, glede pridobitev navodil za odvzem tumorskih vzorcev za testiranje.

Sindrom tumorske lize (TLS - tumour lysis syndrome)

Pri bolnikih, ki se zdravijo s terapijami CAR T, se lahko pojavi TLS. Da bi zmanjšali tveganje za TLS, morajo bolniki z zvišano sečno kislino ali velikim tumorskim bremenom pred infuzijo zdravila Breyanzi prejeti alopurinol ali alternativno profilakso. Znake in simptome TLS je treba spremljati in jih obravnavati v skladu s kliničnimi smernicami.

Preobčutljivostne reakcije

Pri infundiranju zdravila Breyanzi se lahko pojavijo alergijske reakcije. Resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo, so lahko posledica dimetilsulfoksida.

Prenos povzročiteljev okužbe

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

Vpliv na virološko testiranje

Zaradi omejenih in kratkih odsekov enakih genetskih informacij med lentivirusnim vektorjem, ki se uporablja za izdelavo zdravila Breyanzi, in virusom HIV lahko nekateri testi na prisotnost nukleinske kisline virusa HIV (NAT – nucleic acid test) dajo lažno pozitiven rezultat.

Predhodna presaditev matičnih celic (bolezen presadka proti gostitelju - GVHD))

Ni priporočljivo, da bi bolniki, ki so imeli alogensko presaditev matičnih celic in zboleli za aktivno akutno ali kronično GVHD, prejeli zdravljenje, ker obstaja tveganje, da bo zdravilo Breyanzi poslabšalo GVHD.

Dolgoročno spremljanje

Za boljše razumevanje dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Breyanzi se pričakuje, da bodo bolniki vključeni v register, kjer jih bodo spremljali.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 12,5 mg natrija na vialo, kar je enako 0,6 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

To zdravilo vsebuje 0,2 mmol (ali 6,5 mg) kalija na vialo. To morajo upoštevati bolniki, ki imajo zmanjšano funkcijo ledvic ali bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom kalija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja pri ljudeh niso izvedli.

Monoklonska protitelesa proti receptorjem epidermalnega ravnega faktorja (anti-EGFR mabs – monoclonal antibodies directed against the epidermal growth factor receptor)

Na dolgoročno prisotnost CAR celic T lahko vpliva poznejša uporaba zdravil anti-EGFR mabs, vendar je na voljo malo podatkov o klinični uporabi anti-EGFR mabs pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Breyanzi.

Živa cepiva

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Pri ženskah v rodni dobi je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Breyanzi s testom nosečnosti preveriti, ali so noseče.

Za informacije o potrebi po učinkoviti kontracepciji pri bolnikih, ki prejemajo limfodeplecijsko kemoterapijo, glejte informacije o predpisovanju fludarabina in ciklofosfamida.

Ni dovolj podatkov o izpostavljenosti, da bi podali priporočilo glede trajanja kontracepcije po zdravljenju z zdravilom Breyanzi.

Nosečnost

Podatkov o uporabi lizokabtagen maralevcela pri nosečnicah ni. Izvedli niso nobenih študij vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj pri živalih, s katerimi bi ocenili, ali bi lahko zdravilo med uporabo pri nosečnicah škodovalo plodu (glejte poglavje 5.3).

Ni znano, ali se lahko lizokabtagen maralevcel prenaša na plod. Na podlagi mehanizma delovanja lahko transducirane celice prehajajo skozi placento in povzročijo toksičnost za plod, vključno z B-celično limfocitopenijo. Zato se zdravila Breyanzi ne priporoča pri nosečnicah ali ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Nosečnice je treba seznaniti z morebitnimi tveganji za plod. O nosečnosti po zdravljenju z zdravilom Breyanzi se je treba pogovoriti z lečečim zdravnikom.

Pri novorojenčkih, katerih matere se zdravijo z zdravilom Breyanzi, je treba razmisliti o oceni ravnih imunoglobulinov in celic B.

Dojenje

Ni znano, ali se lizokabtagen maralevcel izloča v materino mleko in ali se prenaša na dojenega otroka. Doječe matere je treba seznaniti z možnim tveganjem za dojenega otroka.

Plodnost

Podatkov o učinku lizokabtagen maralevcela na plodnost ni.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Breyanzi ima lahko pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zaradi možnosti nevroloških neželenih dogodkov zdravila Breyanzi, vključno s spremenjenim duševnim stanjem ali epileptičnimi napadi, bolniki, ki prejemajo zdravilo Breyanzi, vsaj 8 tednov po infundiranju zdravila Breyanzi ne smejo voziti ali uporabljati težkih ali potencialno nevarnih strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Bolniki, ki so prejeli eno predhodno linijo terapije za LBCL

Neželene učinke, opisane v tem poglavju, so ugotovili pri 177 bolnikih, ki so prejeli infuzijo zdravila Breyanzi, iz 3 združenih študij TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] in TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohorta 2].

Najpogostejši neželeni učinki ne glede na stopnjo so bili nevtropenija (71 %), anemija (45 %), CRS (45 %) in trombocitopenija (43 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki so bili CRS (12 %), nevtropenija (3 %), bakterijske infekcijske bolezni (3 %), okužba z neopredeljenim povzročiteljem (3 %), trombocitopenija (2 %), febrilna nevtropenija (2 %), pireksija (2 %), afazija (2 %), glavobol (2 %), stanje zmedenosti (2 %), pljučna embolija (2 %), anemija (1 %), krvavitve v zgornjih prebavilih (1 %) in tremor (1 %).

Najpogostejši neželeni učinki 3. ali višje stopnje so bili nevtropenija (68 %), trombocitopenija (33 %), anemija (31 %), limfopenija (17 %), levkopenija (17 %), febrilna nevtropenija (5 %) in bakterijske infekcije (5 %).

Bolniki, ki so prejeli dve ali več predhodnih linij terapije za LBCL

Neželene učinke, opisane v tem poglavju, so ugotovili pri 384 bolnikih, ki so prejeli infuzijo zdravila Breyanzi, iz 4 združenih študij (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohorta 1, 3 in 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] in OUTREACH [017007]).

Najpogostejši neželeni učinki ne glede na stopnjo so bili nevtropenija (68 %), anemija (45 %), CRS (38 %), utrujenost (37 %) in trombocitopenija (36 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki so bili CRS (18 %), okužba z neopredeljenim povzročiteljem (6 %), pireksija (4 %), encefalopatija (4 %), febrilna nevtropenija (4 %), nevtropenija (3 %), trombocitopenija (3 %), afazija (3 %), bakterijske infekcijske bolezni (3 %), tremor (3 %), stanje zmedenosti (3 %), anemija (2 %) in hipotenzija (2 %).

Najpogostejši neželeni učinki 3. ali višje stopnje so vključevali nevtropenijo (64 %), anemijo (34 %), trombocitopenijo (29 %), levkopenijo (25 %), limfopenijo (9 %), okužbo z neopredeljenim povzročiteljem (8 %) in febrilno nevtropenijo (8 %).

Seznam neželenih učinkov

Pogostnosti neželenih učinkov temeljijo na združenih podatkih iz 6 študij (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohorta 1, 2, 3 in 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003] in PILOT [017006]) pri 561 odraslih bolnikih znotraj razpona odmerkov $44-120 \times 10^6$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T z R/R LBCL, opredeljenim kot DLBCL, HGBCL, PMBCL in FL3B, ki so prejeli odmerek lizokabtagen maralevcela. Pogostnosti neželenih učinkov iz kliničnih študij temeljijo na pogostnosti neželenih učinkov ne glede na vzrok, zato utegne imeti del primerov neželenih učinkov druge vzroke.

Neželeni učinki, o katerih so poročali, so povzeti v nadaljevanju. Ti učinki so navedeni po organskih sistemih MedDRA in pogostnosti. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki, ki so jih opazili pri zdravlju Breyanzi

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni ^a	zelo pogosti	okužbe z neopredeljenim povzročiteljem bakterijske infekcijske bolezni
	pogosti	virusne infekcijske bolezni glivične infekcijske bolezni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	nevtropenija anemija trombocitopenija levkopenija limfopenija
	pogosti	febrilna nevtropenija hipofibrinogenemija
	občasni	pancitopenija

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	zelo pogosti	sindrom sproščanja citokinov hipogamaglobulinemija
	občasni	hemofagocitna limfohistiocitoza
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hipofosfatemija
	občasni	sindrom tumorske lize
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	nespečnost
	pogosti	delirij ^b anksioznost
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol ^c encefalopatija ^d omotica ^e tremor ^f
	pogosti	afazija ^g periferna nevropatija ^h motnja vida ⁱ ataksija ^j motnja okušanja ^k cerebelarni sindrom ^l cerebrovaskularna bolezen ^m epileptični napad ⁿ
	občasni	obrazna paraliza možganski edem
Srčne bolezni	zelo pogosti	tahikardija
	pogosti	aritmija ^o
	občasni	kardiomiopatija
Žilne bolezni	zelo pogosti	hipotenzija
	pogosti	hipertenzija tromboza ^p
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	kašelj dispneja ^q
	pogosti	plevralni izliv hipoksija
	občasni	pljučni edem
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea driska zaprtje bolečina v trebuhu bruhanje
	pogosti	krvavitev v prebavilih ^r
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
Bolezni sečil	pogosti	akutna okvara ledvic ^s
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost pireksija edem ^t
	pogosti	mrzlica
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	pogosti	reakcija, povezana z infuzijo

^a Neželeni učinki pri infekcijskih in parazitskih boleznih so razvrščeni glede na širši skupinski izraz po MedDRA.

- ^b Delirij vključuje agitacijo, delirij, blodnje, dezorientacijo, halucinacije, vidne halucinacije, razdražljivost, nemir.
- ^c Glavobol vključuje glavobol, migreno, migreno z avro, sinusni glavobol.
- ^d Encefalopatija vključuje amnezijo, kognitivno motnjo, stanje depersonalizacije/derealizacije, deprimirano stanje zavesti, motnje pozornosti, encefalopatijo, zadušeno čustvovanje, letargijo, levkoencefalopatijo, izgubo zavesti, motnje spomina, duševno okvaro, spremembe duševnega stanja, paranojo, somnolenco, stupor.
- ^e Omotica vključuje omotico, ortostatsko omotico, presinkopo, sinkopo.
- ^f Tremor vključuje esencialni tremor, intencijski tremor, tremor v mirovanju, tremor.
- ^g Afazija vključuje afazijo, dezorganiziran govor, disartrijo, disfonijo, upočasnjen govor.
- ^h Periferna nevropatija vključuje demielinizirajočo polinevropatijo, hiperestezijo, hipestezijo, hiporefleksijo, periferno nevropatijo, parestezije, periferno motorično nevropatijo, periferno senzorično nevropatijo, izgubo občutkov.
- ⁱ Motnja vida vključuje slepoto, enostransko slepoto, paralizo vida, midriazo, nistagmus, zamegljen vid, izpad vidnega polja, okvaro vida.
- ^j Ataksija vključuje ataksijo in motnje hoje.
- ^k Motnja okušanja vključuje disgevcijo, motnjo okušanja.
- ^l Cerebelarni sindrom vključuje motnje ravnotežja, disdiadohokinezo, diskinezijo, dismetrijo, okvarjeno koordinacijo roka-oko.
- ^m Cerebrovaskularna bolezen vključuje možganski infarkt, možgansko vensko trombozo, intrakranialno krvavitev, prehodni ishemični napad.
- ⁿ Epileptični napad vključuje epileptični napad, epileptični status.
- ^o Aritmija vključuje aritmijo, atrijsko fibrilacijo, kompletni atrioventrikularni blok, atrioventrikularni blok druge stopnje, supraventrikularno tahikardijo, ventrikularno tahikardijo.
- ^p Tromboza vključuje trombozo globokih ven, embolijo, vensko embolijo, pljučno embolijo, trombozo, trombozo votle vene (*vena cava*), vensko trombozo, vensko trombozo v udu.
- ^q Dispneja vključuje akutno respiratorno odpoved, dispnejo, dispnejo pri naporu, respiratorno odpoved.
- ^r Krvavitev v prebavilih vključuje krvavitev v želodcu, krvavitev iz želodčne razjede, krvavitev v prebavilih, hematohezijo, krvavitev v spodnjih prebavilih, meleno, krvavitev iz danke, krvavitev v zgornjih prebavilih.
- ^s Akutna okvara ledvic vključuje akutno okvaro ledvic, zvišan kreatinin v krvi, zmanjšano hitrost glomerulne filtracije, odpoved ledvic, okvaro ledvic, poškodbo ledvic.
- ^t Edem vključuje generalizirani edem, lokaliziran edem, edem, genitalni edem, periferni edem, periferno otekanje, edem modnika, otekanje.

Opis izbranih neželenih učinkov

Sindrom sproščanja citokinov

Pri bolnikih, ki so prejeli eno predhodno linijo terapije za LBCL, se je CRS pojavil pri 45 % bolnikov, od katerih je imel 1 % bolnikov CRS 3. stopnje (smrtnih dogodkov ni bilo). Mediana časa do pojava je bila 4 dni (razpon: 1 do 63 dni, pri čemer je zgornja meja posledica pojava CRS brez vročine, o katerem so poročali pri enem bolniku), mediana trajanja CRS pa je bila 4 dni (razpon: 1 do 16 dni).

Najpogostejši znaki CRS so vključevali pireksijo (44 %), hipotenzijo (12 %), mrzlico (5 %), hipoksijo (5 %), tahikardijo (4 %), glavobol (3 %) in utrujenost (2 %).

V kliničnih študijah je 42 bolnikov od 177 bolnikov (24 %) po infundiranju zdravila Breyanzi zaradi CRS prejelo tocilizumab in/ali kortikosteroid. Osemnajst bolnikov (10 %) je prejelo samo tocilizumab, 24 bolnikov (14 %) je prejelo tocilizumab in kortikosteroid in noben bolnik ni prejel samo kortikosteroidov.

Pri bolnikih, ki so prejeli dve ali več predhodnih linij terapije za LBCL, se je CRS pojavil pri 38 % bolnikov, od katerih sta 2 % imela CRS 3. ali 4. stopnje (resen ali življenjsko nevaren). Smrtnih dogodkov ni bilo. Med bolniki, ki so umrli, potem ko so prejeli zdravilo Breyanzi, so štiri v času smrti imeli CRS. Mediana časa do nastopa je bila 4 dni (razpon: od 1 do 14 dni), mediana trajanja pa je bila 5 dni (razpon: od 1 do 17 dni).

Najpogostejši znaki CRS so vključevali pireksijo (38 %), hipotenzijo (18 %), tahikardijo (13 %), mrzlico (9 %) in hipoksijo (8 %).

V kliničnih študijah je 74 bolnikov od 384 bolnikov (19 %) po infundiranju zdravila Breyanzi zaradi CRS prejelo tocilizumab in/ali kortikosteroid. Sedemtrideset bolnikov (10 %) je prejelo samo tocilizumab, 29 bolnikov (8 %) je prejelo tocilizumab in kortikosteroid, 8 bolnikov (2 %) pa je prejelo samo kortikosteroide. Za smernice glede spremljanja in obravnave glejte poglavje 4.4.

Nevrološki neželeni učinki

Pri bolnikih, ki so prejeli eno predhodno linijo terapije za LBCL, so se nevrološke toksičnosti, povezane s celicami CAR T, po oceni raziskovalca pojavile pri 18 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Breyanzi, vključno s 3. stopnjo pri 5 % bolnikov (smrtnih dogodkov ni bilo). Mediana časa do začetka prvega dogodka je bila 8 dni (razpon: 1 do 63 dni); 97 % vseh nevroloških toksičnosti je nastopilo v prvih 8 tednih po infundiranju zdravila Breyanzi. Mediana trajanja nevroloških toksičnosti je bila 6 dni (razpon: 1 do 89 dni).

Najpogostejše nevrološke toksičnosti so vključevale encefalopatijo (10 %), tremor (8 %), afazijo (5 %), omotico (2 %) in glavobol (1 %).

Pri bolnikih, ki so prejeli dve ali več predhodnih linij terapije za LBCL, so se nevrološke toksičnosti, povezane s celicami CAR T, po oceni raziskovalca pojavile pri 26 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Breyanzi, vključno s 3. ali 4. stopnjo pri 10 % bolnikov (brez smrtnih primerov). Mediana časa do začetka prvega dogodka je bila 9 dni (razpon: od 1 do 66 dni); 99 % vseh nevroloških toksičnosti je nastopilo v prvih 8 tednih po infundiranju zdravila Breyanzi. Mediana trajanja nevroloških toksičnosti je bila 10 dni (razpon: od 1 do 84 dni).

Najpogostejše nevrološke toksičnosti so vključevale encefalopatijo (18 %), tremor (9 %), afazijo (8 %), delirij (7 %), glavobol (4 %), ataksijo (3 %) in omotico (3 %). Tudi epileptični napadi (2 %) in možganski edem (0,3 %) so se pojavljali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Breyanzi. Glejte poglavje 4.4 za smernice glede spremljanja in obravnave nevroloških toksičnosti.

Febrilna nevtropenija in okužbe

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Breyanzi, so ugotovili febrilno nevtropenijo pri 7 % bolnikov, ki so prejeli eno predhodno linijo terapije za LBCL, in pri 9 % bolnikov, ki so prejeli dve ali več predhodnih linij terapije za LBCL.

Pri bolnikih, ki so prejeli eno predhodno linijo terapije za LBCL, so se okužbe (vseh stopenj) pojavile pri 25 % bolnikov. Okužbe 3. stopnje ali višjih stopenj so se pojavile pri 10 % bolnikov. Okužbe 3. stopnje ali višjih stopenj z neopredeljenim povzročiteljem so se pojavile pri 3 % bolnikov, bakterijske okužbe pri 5 %, virusne in glivične okužbe pa pri 2 % bolnikov oziroma nobenem bolniku.

Pri bolnikih, ki so prejeli dve ali več predhodnih linij terapije za LBCL, so se okužbe (vseh stopenj) pojavile pri 38 % bolnikov. Okužbe 3. ali višjih stopenj so se pojavile pri 12 % bolnikov. Okužbe 3. ali višjih stopenj z neopredeljenim povzročiteljem so se pojavile pri 8 % bolnikov, bakterijske okužbe pri 4 % bolnikov, virusne in glivične okužbe pa pri 1 % bolnikov.

Oportunistične okužbe (vseh stopenj) so ugotovili pri 2 % od 177 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Breyanzi, ki so prejeli eno predhodno linijo terapije za LBCL, od teh so se oportunistične okužbe 3. stopnje ali višjih stopenj pojavile pri 1 % bolnikov. Oportunistične okužbe (vseh stopenj) so ugotovili pri 3 % od 384 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Breyanzi, ki so prejeli dve ali več predhodnih linij terapije za LBCL, od teh so se oportunistične okužbe 3. stopnje ali višjih stopenj pojavile pri 1 % bolnikov.

Pri 177 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Breyanzi, ki so prejeli eno predhodno linijo terapije za LBCL, niso poročali o smrtnih okužbah. Pri 384 bolnikih, zdravljenih z zdravilom Breyanzi, ki so v združenih študijah LBCL prejeli dve ali več predhodnih linij terapije za LBCL, so poročali o štirih smrtnih okužbah. O eni od njih so poročali kot o smrtni oportunistični okužbi. Za smernice glede spremljanja in obravnave glejte poglavje 4.4.

Dolgotrajne citopenije

Pri bolnikih, ki so prejeli eno predhodno linijo terapije za LBCL, so se citopenije 3. ali višje stopnje, prisotne 35. dne po uporabi zdravila Breyanzi, pojavile pri 35 % bolnikov in vključevale trombocitopenijo (28 %), nevtropenijo (26 %) in anemijo (9 %).

Od skupaj 177 bolnikov, zdravljenih v študijah TRANSFORM, PILOT in TRANSCEND WORLD (kohorta 2), ki so imeli 35. dne laboratorijske rezultate trombocitopenije 3.-4. stopnje (n = 50) ali nevtropenije 3.-4. stopnje (n = 26) ali anemije 3.-4. stopnje (n = 15), za katere so bili na voljo kontrolni laboratorijski rezultati citopenije, je bila mediana časa (min, maks) v dnevih do razrešitve (okrevanje citopenije na 2. ali nižjo stopnjo): trombocitopenija 31 dni (4; 309), nevtropenija 31 dni (17; 339) in anemija 22 dni (4; 64).

Pri bolnikih, ki so prejeli dve ali več predhodnih linij terapije za LBCL, so se citopenije 3. ali višje stopnje, prisotne 29. dne po uporabi zdravila Breyanzi, pojavile pri 38 % bolnikov in vključevale trombocitopenijo (31 %), nevtropenijo (21 %) in anemijo (7 %). Za smernice glede spremljanja in obravnave glejte poglavje 4.4.

Od vsega skupaj 384 bolnikov, zdravljenih v študijah TRANSCEND, TRANSCEND WORLD (kohorta 1, 3 in 7), PLATFORM in OUTREACH, ki so imeli 29. dan laboratorijske rezultate trombocitopenije 3.-4. stopnje (n = 117) ali nevtropenije 3.-4. stopnje (n = 80) ali anemije 3.-4. stopnje (n = 27), za katere so bili na voljo kontrolni laboratorijski rezultati citopenije, je bila mediana časa (min, maks) v dnevih do razrešitve (okrevanje citopenije na 2. ali nižjo stopnjo): trombocitopenija 30 dni (2; 329); nevtropenija 29 dni (3; 337); in anemija 15 dni (3; 78).

Hipogamaglobulinemija

Pri bolnikih, ki so prejeli eno predhodno linijo terapije za LBCL, so neželeni učinki hipogamaglobulinemije nastopili pri 7 % bolnikov. Pri bolnikih, ki so prejeli dve ali več predhodnih linij terapije za LBCL, so neželeni učinki hipogamaglobulinemije nastopili pri 11 % bolnikov. Za smernice glede spremljanja in obravnave glejte poglavje 4.4.

Imunogenost

Zdravilo Breyanzi lahko inducira protitelesa proti temu zdravilu. Humoralno imunogenost zdravila Breyanzi so izmerili z določanjem anti-CAR protiteles pred dajanjem in po njem. Pri bolnikih, ki so prejeli eno predhodno linijo terapije za LBCL (TRANSFORM, PILOT in TRANSCEND WORLD, kohorta 2), so obstoječa protitelesa proti zdravilu (ATAs – anti-therapeutic antibodies) zaznali pri 0,6 % (1/169) bolnikov, z zdravljenjem povzročena ATAs pa so odkrili pri 4 % (7/168) bolnikov. V združenih študijah pri bolnikih, ki so prejeli dve ali več predhodnih linij terapije za LBCL (TRANSCEND in TRANSCEND WORLD, kohorti 1 in 3), so obstoječa ATAs zaznali pri 9 % (29/309) bolnikov, z zdravljenjem povzročena ali z zdravljenjem okrepljena ATAs pa so odkrili pri 16 % (48/304) bolnikov. Povezave med stanjem ATA in učinkovitostjo, varnostjo ali farmakokinetiko niso bile prepričljive zaradi majhnega števila bolnikov z ATAs.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

V zvezi s prekomernim odmerjanjem zdravila Breyanzi ni podatkov iz kliničnih študij.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), oznaka ATC: še ni bila dodeljena

Mehanizem delovanja

Zdravilo Breyanzi je gensko spremenjena avtologna celična imunoterapija, ki cilja na CD19. Uporablja se jo z definirano sestavo, da se zmanjša variabilnost odmerka celic T CD8+ in CD4+. CAR sestavljajo variabilen fragment z eno verigo, ki izvira iz mišjega monoklonskega protitelesa FMC63 (scFv - single chain variable fragment), predel tečaja IgG4, transmembranska domena CD28, kostimulacijska domena 4-1BB (CD137) in aktivacijska domena zeta CD3. Signaliziranje zeta CD3 je odločilno za sproženje aktivacije celic T in protitumorske aktivnosti, medtem ko signaliziranje 4-1BB (CD137) zveča ekspanzijo in obstojnost zdravila Breyanzi (glejte tudi poglavje 5.2).

Vezava CAR na CD19, izražena na površini tumorskih in normalnih celic B, sproži aktivacijo in proliferacijo celic CAR T, sproženje vnetnih citokinov in citotoksično ubijanje tarčnih celic.

Klinična učinkovitost in varnost

TRANSFORM

Učinkovitost in varnost zdravila Breyanzi so primerjali s standardnim zdravljenjem (SOC – standard of care) v randomizirani odprti multicentrični študiji 3. faze z vzporednimi skupinami TRANSFORM (BCM-003) pri odraslih bolnikih, ki so bili kandidati za HSCT, z ne-Hodgkinovim velikoceličnim B-limfomom, ki je bil primarno refraktaren ali je recidiviral v 12 mesecih po začetnem zdravljenju. SOC je sestavljala rešilna imunokemoterapija, ki ji je sledila kemoterapija v velikih odmerkih (HDCT – high dose chemotherapy) in avtologna HSCT. V študijo so bili vključeni bolniki z difuznim velikoceličnim B-limfomom (DLBCL), ki ni bil drugače opredeljen (NOS – not otherwise specified), »de novo« ali transformiranim indolentnim NHL, B-celičnim limfomom visoke stopnje s prerazporeditvami MYC in BCL2 in/ali BCL6 s histologijo DLBCL (DHL/THL – "double hit"/"triple hit" limfom), primarnim mediastinalnim velikoceličnim B-limfomom (PMBCL), velikoceličnim B-limfomom, bogatim s celicami T/histiociti (THRBCL) ali folikularnim limfomom stopnje 3B (FL3B) po klasifikaciji SZO 2016. V študijo so bili vključeni bolniki s stanjem zmogljivosti po ECOG ≤ 1 , bolniki z vpletenostjo sekundarnega limfoma CNS pa so se lahko vključili v študijo BCM-003, če je raziskovalec menil, da je razmerje med koristjo in tveganjem za posameznega bolnika pozitivno.

Vključitvena in izključitvena merila so bila izbrana tako, da so zagotavljala zadostno delovanje organov in števila krvnih celic za HSCT. Iz študije so bili izključeni bolniki z očistkom kreatinina, manjšim od 45 ml/min, alanin-aminotransferazo (ALT), ki je bila > 5-krat večja od zgornje meje normalne vrednosti (ULN - upper limit of normal), ali iztisnim deležem levega prekata (LVEF - left ventricular ejection fraction) < 40 %, in absolutnim številom nevtrofilcev (ANC - absolute neutrophil count) < $1,0 \times 10^9$ celic/l in trombocitov < 50×10^9 celic/l brez vpletenosti kostnega mozga.

Bolnike so randomizirali v razmerju 1:1 na prejemanje bodisi zdravila Breyanzi ali SOC. Randomizacija je bila stratificirana po odzivu na terapijo prve linije in sekundarnem mednarodnem prognostičnem indeksu, popravljenem za starost (sAAIPI - secondary age adjusted international prognostic index) (0 do 1 v primerjavi z 2 do 3). Bolniki, randomizirani v skupino z zdravilom Breyanzi, so prejeli kemoterapijo za limfodeplecijo, ki je bila sestavljena iz fludarabina 30 mg/m²/dan in ciklofosfamida 300 mg/m²/dan sočasno 3 dni, sledila je infuzija zdravila Breyanzi 2 do 7 dni po dokončanju kemoterapije za limfodeplecijo.

V skupini z zdravilom Breyanzi je bila dovoljena premostitvena kemoterapija med aferezo in začetkom kemoterapije za limfodeplecijo z enim ciklom imunokemoterapije (tj. rituksimab, deksametazon, citarabin in cisplatin [R-DHAP], rituksimab, ifosfamid, karboplatin in etopozid [R-ICE] ali rituksimab, gemcitabin, deksametazon in cisplatin [R-GDP]). Vsi bolniki, randomizirani v

skupino s SOC, so prejeli po 3 cikle rešilne imunokemoterapije (tj. R-DHAP, R-ICE ali R-GDP). Bolniki, ki so se po 3 ciklih odzvali (popoln odziv [CR] in delen odziv [PR]), so nadaljevali v HDCT in avtologno HSCT. Bolnikom, ki so prejeli zdravljenje s SOC, je bilo dovoljeno prejeti zdravilo Breyanzi, če po 3 ciklih rešilne kemoterapije niso dosegli CR ali PR ali so kadarkoli imeli napredovanje bolezni ali je moral bolnik začeti novo zdravljenje zaradi pomislekov glede učinkovitosti.

Od 92 bolnikov, randomiziranih v skupino z zdravilom Breyanzi, je 58 bolnikov (63 %) prejelo zdravljenje proti raku zaradi obvladovanja bolezni (premostitvena terapija), 89 bolnikov (97 %) je prejelo zdravilo Breyanzi, 1 bolnik (1 %) pa je prejel neustrezno zdravilo. Dva bolnika nista prejela zdravila Breyanzi. Od teh 2 bolnikov (2 %) eden (1 %) ni prejel zdravila Breyanzi zaradi neuspešne izdelave, en bolnik (1 %) pa je pred zdravljenjem preklical soglasje. Mediana odmerka zdravila Breyanzi je bila $99,9 \times 10^6$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T (razpon: $97-103 \times 10^6$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T).

Od 92 bolnikov, randomiziranih v skupino s SOC, je 91 bolnikov (99 %) začelo zdravljenje. En bolnik (1 %) je pred začetkom zdravljenja preklical soglasje. Triinštirideset bolnikov (47 %) je dokončalo imunokemoterapijo, HDCT in zdravljenje s HSCT. Oseminpetdeset bolnikov (63 %) je po neuspešnem zdravljenju s SOC prešlo na prejemanje zdravila Breyanzi.

Analize učinkovitosti so temeljile na skupini za analizo ITT (n = 184), ki je bila opredeljena kot vsi bolniki, ki so bili randomizirani v skupino z zdravljenjem.

Mediana časa od levkaferoze do takrat, ko je bilo zdravilo na voljo, je bila 26 dni (razpon: 19 do 84 dni), mediana časa od levkaferoze do infuzije pa je bila 36 dni (razpon: 25 do 91 dni).

Preglednica 4 povzema izhodiščne značilnosti bolnikov in bolezni v preskušanju TRANSFORM.

Preglednica 4: Izhodiščne demografske in z boleznijo povezane značilnosti v študiji TRANSFORM (skupina za analizo z namenom zdravljenja [ITT – intention-to-treat])

Značilnost	Zdravilo Breyanzi (N = 92)	SOC (N = 92)
Mediana starosti, leta (razpon)	60,0 (20; 74)	58,0 (26; 75)
≥ 65 do < 75 let, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥ 75 let, n (%)	0	2 (2,2)
Spol, n (%)		
moški	44 (47,8)	61 (66,3)
ženski	48 (52,2)	31 (33,7)
Stanje zmogljivosti po ECOG (ob presejanju)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38)
Podvrsta histologije bolezni, n (%)		
DLBCL, NOS	53 (57,6)	50 (54,3)
DLBCL, transformiran iz indolentnega limfoma	7 (7,6)	8 (8,7)
B-celični limfom visoke stopnje	22 (23,9)	21 (22,8)
PMBCL	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
velikocelični B-limfom, bogat s celicami T/histiociti	1 (1,1)	4 (4,3)

Značilnost	Zdravilo Breyanzi (N = 92)	SOC (N = 92)
Kemorefraktarni ^a , n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Refraktarni ^b , n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Recidivantni ^c , n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Potrjena vpletenost CNS, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Nikoli dosegli CR ob predhodnih terapijah, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

^a Kemorefraktarni so opredeljeni kot tisti s stabilno boleznijo (SD – stable disease) ali progresivno boleznijo (PD – progressive disease) pri zadnji shemi, ki je vsebovala kemoterapijo.

^b Status je bil refraktaren, če je bolnik dosegel SD, PD, PR ali CR z recidivom prej kot v 3 mesecih.

^c Status je bil recidivanten, če je bolnik dosegel CR z recidivom po najmanj 3 mesecih, a ne pozneje kot po 12 mesecih.

Ta študija je pokazala statistično značilna izboljšanja primarnega opazovanega dogodka preživetja brez dogodkov (EFS – event free survival) in ključnih sekundarnih opazovanih dogodkov pogostnosti popolnega odziva (CR – complete response) in preživetja brez napredovanja bolezni (PFS – progression-free survival) pri bolnikih, randomiziranih v skupino z zdravilom Breyanzi, v primerjavi s SOC. Učinkovitost je temeljila na EFS, ki ga je določil odbor za neodvisni pregled (IRC – independent review committee) po merilih iz Lugana 2014 (preglednica 5, slika 1). EFS je bilo opredeljeno kot čas od randomizacije do smrti ne glede na vzrok, napredovanja bolezni, nedoseganja CR ali PR v 9 tednih po randomizaciji (po 3 ciklih rešilne imunokemoterapije in 5 tednih po infundiranju zdravila Breyanzi) ali začetka nove antineoplastične terapije zaradi pomislekov glede učinkovitosti, kar nastopi prej. Pri vnaprej določeni vmesni analizi pri 80-% deležu podatkov z mediano časa spremljanja med študijo 6,2 meseca (razpon 0,9 do 20 mesecev) je zdravilo Breyanzi pokazalo statistično značilno izboljšanje EFS v primerjavi s skupino s SOC (HR = 0,349 [95-% IZ: 0,229; 0,530], enostranska vrednost $p < 0,0001$), kot kaže preglednica 5. Vrednost p so primerjali z 0,012 pripisane alfa za vnaprej določeno vmesno analizo. Zdravilo Breyanzi je pokazalo izboljšanje v primerjavi s SOC pri DLBCL (n = 60, HR: 0,357 [95-% IZ: 0,204; 0,625]) in HGBCL (n = 22, HR: 0,413 [95-% IZ: 0,189; 0,904]).

Rezultati poznejše primarne analize (ki jih kažeta preglednica 5 in slika 1) z mediano časa spremljanja med študijo 17,5 meseca (razpon 0,9 do 37 mesecev), so se ujemali z vmesno analizo.

Preglednica 5: Študija TRANSFORM: Odzivnost, preživetje brez dogodkov, preživetje brez napredovanja bolezni pri bolnikih z recidivnim ali refraktarnim LBCL (skupina za analizo ITT)

Izid ^a	Skupina z zdravilom Breyanzi (N = 92)	Skupina s SOC (N = 92)
Preživetje brez dogodkov, (meseči)		
število dogodkov n, (%)	44 (47,8)	71 (77,2)
mediana [95-% IZ] ^b	NR (9,5; NR)	2,4 (2,2; 4,9)
razmerje tveganja [95-% IZ] ^c	0,356 [0,243; 0,522]	
Pogostnost popolnega odziva,		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
dvostranski [95-% IZ]	[63,7; 82,5]	[33,2; 54,2]
enostranska vrednost $p^{d,e}$	< 0,0001	

Izid ^a	Skupina z zdravilom Breyanzi (N = 92)	Skupina s SOC (N = 92)
Preživetje brez napredovanja bolezni, (meseči)		
število dogodkov n, (%)	37 (40,2)	52 (56,5)
mediana [95-% IZ] ^b	NR (12,6; NR)	6,2 (4,3; 8,6)
razmerje tveganja [95-% IZ] ^c	0,400 [0,261; 0,615]	
enostranska vrednost p ^{c,d}	< 0,0001	
Celokupno preživetje (OS), (meseči)		
število dogodkov n, (%)	28 (30,4)	38 (41,3)
mediana [95-% IZ] ^b	NR (29,5; NR)	29,9 (17,9; NR)
razmerje tveganja [95-% IZ] ^c	0,724 [0,443; 1,183]	

NR = ni bilo doseženo; IZ = interval zaupanja.

^a Po merilih iz Lugana, kot je ocenil IRC.

^b Kaplan-Meierjeva ocena.

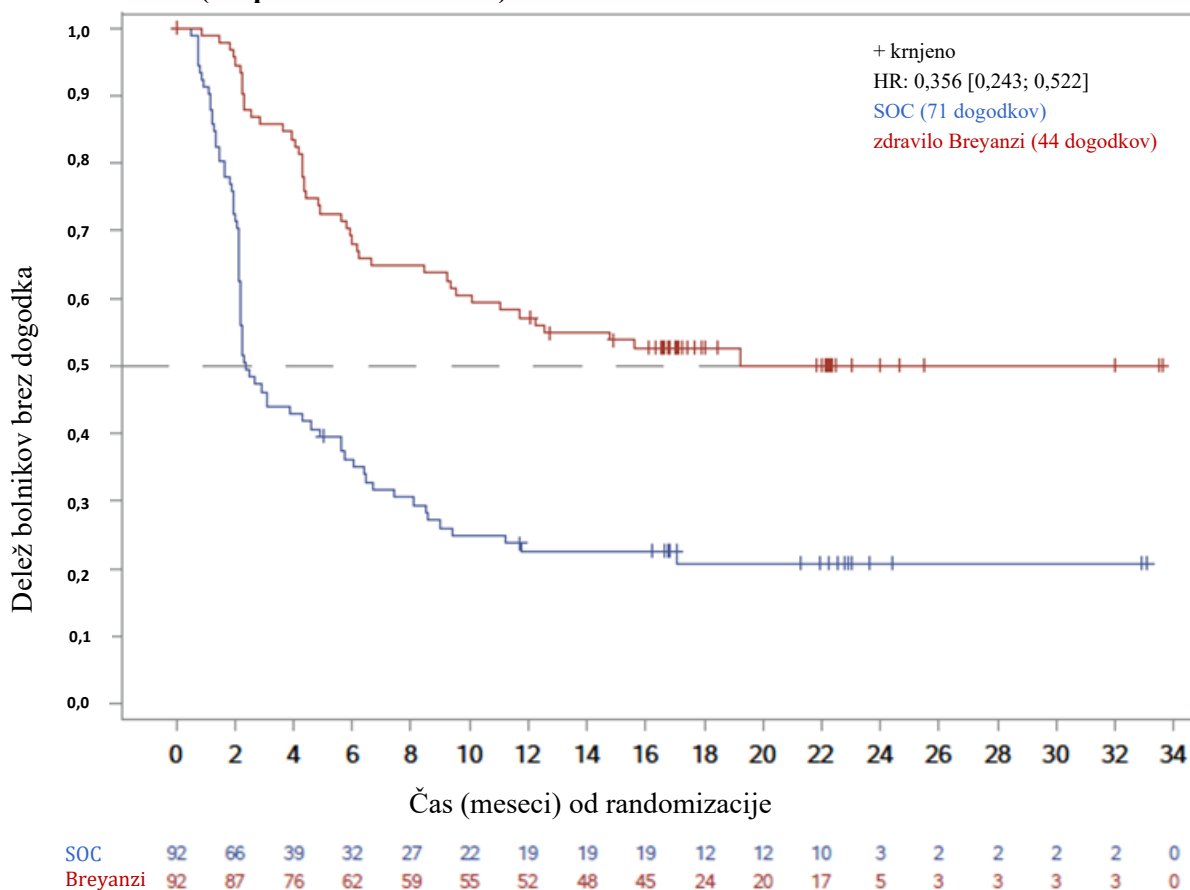
^c Na podlagi stratificiranega Coxovega modela sorazmernega tveganja.

^d Vrednost p v primerjavi z 0,021 pripisane alfe za primarno analizo.

^e Cochran-Mantel-Haenszelov test.

Od 92 bolnikov v skupini z zdravilom Breyanzi je imelo 80 bolnikov (68 CR,12 PR) odziv, celokupna odzivnost je bila 87 %.

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez dogodkov na podlagi ocene IRC (skupina za analizo ITT)



TRANSCEND

Učinkovitost in varnost zdravila Breyanzi so ocenjevali v odprti multicentrični študiji z eno skupino, TRANSCEND (017001), pri bolnikih z recidivnim ali refraktarnim (R/R) agresivnim B-celičnim ne-Hodgkinovim limfomom (NHL). Primerni bolniki so bili stari ≥ 18 let, z drugače nedoločenim (NOS – not otherwise specified) po klasifikaciji SZO 2008, vključno z DLBCL, ki je vzniknil iz indolentnega limfoma (transformiran iz folikularnega limfoma, limfoma obrobnih celic, kronične limfocitne levkemije/drobnocelične limfocitne levkemije, Waldenströmove makroglobulinemije ali drugih) in B-celičnim limfomom visoke stopnje; primarnim mediastinalnim velikoceličnim B-limfomom (PMBCL) in folikularnim limfomom stopnje 3B (FL3B), ki so prejeli vsaj 2 liniji zdravljenja ali po presaditvi avtolognih krvotvornih matičnih celic. Bolniki z drugimi podvrstami DLBCL v študijo niso bili vključeni in razmerje med koristjo in tveganjem ni bilo ugotovljeno. V študijo so bili vključeni bolniki s stanjem zmogljivosti po Vzhodni skupini za sodelovanje v onkologiji (ECOG – *Eastern Cooperative Oncology Group*) ≤ 2 , predhodno avtologno in/ali alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic (HSCT – haematopoietic stem cell transplant) in sekundarno prizadetostjo zaradi limfoma CŽS. Bolniki, ki so prejeli predhodno terapijo, usmerjeno proti CD19, so bili primerni pod pogojem, da je bila pozitivnost CD19 potrjena z biopsijo tumorja kadar koli po terapiji, usmerjeni proti CD19. Iz študije so bili izključeni bolniki z očistkom kreatinina, manjšim od 30 ml/min, alanin-aminotransferazo > 5 -krat zgornja meja normalnih vrednosti ali iztisno frakcijo levega prekata < 40 %.

Glede krvne slike ni bilo minimalnih zahtev; bolniki so bili primerni za vključitev, če je raziskovalec ocenil, da imajo ustrezno funkcijo kostnega mozga, da lahko prejmejo limfodeplecijsko kemoterapijo. Za izhodiščne demografske in z boleznijo povezane značilnosti glejte preglednico 6.

Zdravljenje je bilo sestavljeno iz limfodeplecijske (LD) kemoterapije, fludarabina 30 mg/m²/dan in ciklofosfamida 300 mg/m²/dan 3 dni, 2 do 7 dni pozneje je sledilo zdravilo Breyanzi.

Med aferezo in limfodeplecijo je bilo dovoljeno zdravljenje proti raku za nadzor bolezni (premostitveno zdravljenje). Od 229 bolnikov, zdravljenih z zdravilom Breyanzi, jih je 137 (60 %) prejelo zdravljenje proti raku za nadzor bolezni; vrsta in trajanje premostitvenega zdravljenja sta bila prepuščena presoji raziskovalca.

Mediana časa od levkafereze do razpoložljivosti zdravila je bila 24 dni (razpon: od 17 do 51 dni). Poleg tega je bil povprečni čas od levkafereze do infundiranja 38,5 dni (razpon: od 27 do 156 dni).

Od 298 bolnikov, ki jim je bila narejena levkafereza, za katere je bilo izdelano zdravilo Breyanzi v razponu odmerkov 44-120 $\times 10^6$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T, je 229 bolnikov (77 %) prejelo zdravilo Breyanzi, 69 bolnikov (23 %) pa ne. Od teh 69 bolnikov je bilo 27 primerov (39 %) neuspešne izdelave zdravila, vključno z 2 bolnikoma, ki nista prejela zdravila Breyanzi, in 25 bolniki, ki so prejeli zdravljenje z raziskovalnim zdravilom, ki ni izpolnjevalo specifikacij za sprostitev. Ostalih 42 bolnikov (61 %) ni bilo zdravljenih z zdravilom Breyanzi, najpogostejša razloga sta bila smrt (n = 29) in bolezenski zapleti (n = 6). Med bolniki, zdravljenimi znotraj razpona 44-120 $\times 10^6$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T, je bila mediana odmerka zdravila Breyanzi 87 $\times 10^6$ CAR-pozitivnih viabilnih celic T.

Število bolnikov, pri katerih je bilo možno oceniti učinkovitost, je bilo 216 (skupina za učinkovitost). Pri 13 bolnikih učinkovitosti ni bilo mogoče oceniti, vključno z 10 bolniki, ki niso imeli izhodiščne bolezni, pozitivne pri pozitronski emisijski tomografiji (PET-pozitivne), ali potrditve PET-pozitivne bolezni po terapiji proti raku za kontrolo bolezni, ki bi jo opravil odbor za neodvisni pregled (IRC - Independent Review Committee), 3 pa iz drugih razlogov.

Preglednica 6 povzema izhodiščne značilnosti bolnikov in bolezni v študiji TRANSCEND.

Preglednica 6: Izhodiščne demografske in z boleznijo povezane značilnosti v študiji TRANSCEND

Značilnost	Vsi z levkaferozo (N = 298)	Zdravljeni z zdravilom Breyanzi (N = 229)
mediana starost, leta (razpon)	62,0 (18; 82)	62,0 (18; 82)
≥ 65 let, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 let, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Spol, n (%)		
moški	197 (66,1)	153 (66,8)
ženske	101 (33,9)	76 (33,2)
Predhodna HSCT, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
avtologna HSCT	100 (33,6)	84 (36,7)
alogenska HSCT	11 (3,7)	8 (3,5)
Stanje zmogljivosti po ECOG (ob presejanju)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 0-1, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
ECOG 2, n (%)		
Podvrsta histologije bolezni, n (%)		
DLBCL, NOS	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL, transformiran iz indolentnega limfoma	87 (29,2)	60 (26,2)
B-celični limfom visoke stopnje ^a	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
mediano število predhodnih terapij (razpon)	3 (1-12)	3 (1-8)
kemorefraktaren ^b , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
refraktaren ^c , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
recidiven ^d , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
sekundarni limfom CŽS v času infundiranja zdravila Breyanzi, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
nikoli dosežen CR iz prejšnjih terapij, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^a Prerazporeditve MYC in BCL2 in/ali BCL6 s histologijo DLBCL.

^b Kemorefraktaren je definiran kot tisti, pri katerem je bolezen stabilna (SD) ali progresivna na zadnjo shemo, ki vsebuje kemoterapijo, ali recidivna < 12 mesecev po avtologni presaditvi matičnih celic.

^c Status je bil refraktaren, če je bolnik dosegel manj kot popoln odziv (CR) na zadnjo predhodno terapijo.

^d Status je bil recidiven, če je bolnik na zadnjo predhodno terapijo dosegel CR.

Učinkovitost so ocenili na podlagi primarnega opazovanega dogodka, celokupne stopnje odziva (ORR - overall response rate) in sekundarnih opazovanih dogodkov, ki so vključevali stopnjo CR in trajanje odziva (DOR - duration of response), kot ga je določil odbor za neodvisni pregled (preglednica 7 in slika 2). Mediana časa spremljanja med študijo je bil 20,5 meseca (razpon 0,2 do 60,9 meseca).

Preglednica 7: Študija TRANSCEND: Odzivnost, trajanje odziva (ocena IRC) in celokupno preživetje

	Vsi z levkaferozo (N = 298)	Skupina za učinkovitost (N = 216)
Celokupna stopnja odziva^a, n (%) [95-% IZ]	179 (60,1 %) [54,3 %; 65,7]	157 (72,7) [66,2; 78,5]
popoln odziv, n (%) [95-% IZ]	128 (43,0) [37,3 %; 48,8]	115 (53,2) [46,4; 60,0]
delni odziv, n (%) [95-% IZ]	51 (17,1) [13,0 %; 21,9]	42 (19,4) [14,4; 25,4]
Trajanje odziva (DOR)^{a,b} (mesece)	n = 179	n = 157
mediana [95-% IZ] ^c	16,8 [8,0; NR]	20,5 [8,2; NR]
razpon	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+
DOR, če je najboljši odziv CR^{a,b} (mesece)	n = 128	n = 115
mediana [95-% IZ] ^c	26,1 [23,1; NR]	26,1 [23,1; NR]
razpon	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

IZ = interval zaupanja; CR = popoln odziv; IRC = odbor za neodvisni pregled; KM = Kaplan-Meier; NR = ni bilo doseženo.

^a Po merilih Lugano 2014, po oceni IRC.

^b Smrti po uvedbi zdravljenja proti raku so bile obravnavane kot dogodki.

^c Metodo KM so uporabili za dvosmerne 95-odstotne intervale zaupanja.

+ V teku.

Mediana časa do odziva (CR ali delnega odziva [PR]) je bil 1,0 mesec (razpon: od 0,7 do 8,9 meseca). Mediana časa do CR je bil 1,0 mesec (razpon: od 0,8 do 12,5 meseca). Trajanja odziva so bila daljša pri bolnikih, ki so dosegli CR, kot pri bolnikih z najboljšim odzivom PR.

Šest bolnikov s sekundarnim limfomom ČŽS so zdravili in jih je bilo mogoče oceniti v študiji TRANSCEND. Trije od teh šestih bolnikov so dosegli CR; 2 od 3 bolnikov sta imela dolgotrajne 23-mesečne remisije, ki so ob dokončanju študije še vedno trajale. Varnostni profil teh bolnikov s sekundarnim limfomom ČŽS se je skladal s tistim, ki so ga ugotovili v celotni populaciji.

V skupini za učinkovitost so bili rezultati ORR v PMBCL in FL3B 79 % (11/14 bolnikov) oziroma 100 % (4/4 bolnikov). Delež CR je bil 50 % za PMBCL in 100 % za FL3B. Varnostni profil se je skladal v teh podvrstah.

V skupini za učinkovitost so bili rezultati ORR znotraj bolnikov z DLBCL, transformiranih (t) iz prejšnjega indolentnega limfoma FL, marginalnoceličnega limfoma (MZL), kronične limfocitne levkemije/drobnolimfocitnega limfoma (CLL/SLL) in Waldenströmove makroglobulinemije (WM) 86 % (38/44 bolnikov), 43 % (3/7 bolnikov), 50 % (2/4 bolnikov) oziroma 50 % (1/2 bolnikov). Stopnje popolnega odziva so bile 61,4 % za tFL, 29 % za tMZL, 25 % za tCLL/SLL (Richterjev sindrom) oziroma 0 % za WM. Varnostni profil se je skladal v teh podvrstah. Trajne remisije (tj. DoR ≥ 12 mesecev) so ugotovili pri bolnikih s tFL in tMZL, vendar je zelo malo izkušenj z bolniki s tCLL/SLL (4 bolniki) in tWM (2 bolnika), pri katerih so ugotovili najdaljša DOR 2 oziroma 5,3 meseca. Varnostni profil se je skladal v teh podvrstah.

V kliničnih študijah zdravila Breyanzi je bilo 89 (39 %) od 229 bolnikov v študiji TRANSCEND starih 65 let ali več, 19 (8 %) pa je bilo starih 75 let ali več. Varnost ali učinkovitost zdravila Breyanzi, ugotovljena pri teh bolnikih in mlajših bolnikih, je bila podobna.

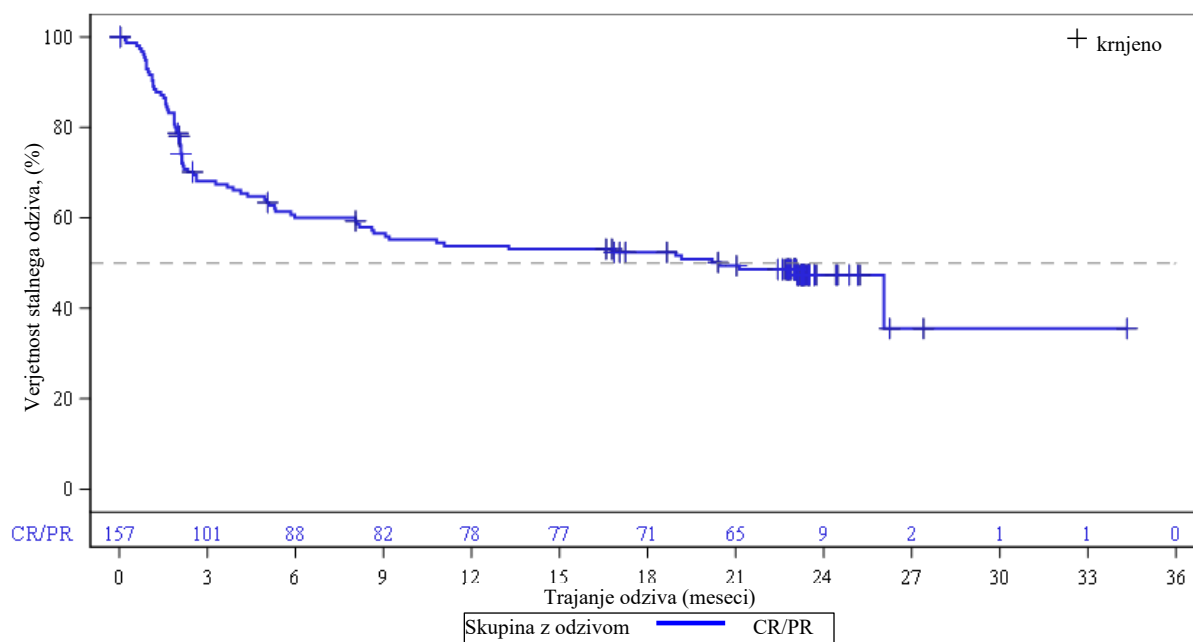
Enajst bolnikov je prejelo predhodno terapijo, usmerjeno v CD19, in je imelo izide učinkovitosti in varnosti podobne kot v celotni populaciji. Vsi bolniki so imeli pred infundiranjem zdravila Breyanzi ekspresijo CD19.

Izkušenj z uporabo zdravila Breyanzi pri bolnikih s stanjem zmogljivosti 2 po Vzhodni skupini za sodelovanje v onkologiji (ECOG) pred aferezo (4 bolniki) in predhodno alogensko HSCT (8 bolnikov) je malo.

Med 229 bolniki, zdravljenimi z zdravilom Breyanzi, je večina bolnikov (n = 209) prejela zdravilo Breyanzi znotraj priporočenega razpona razmerja CD4:CD8 0,8 do 1,2. Izkušenj z uporabo zdravila Breyanzi zunaj tega razpona razmerja CD4:CD8 je malo (n = 19 nad 1,2; n = 1 pod 0,8), kar omejuje interpretacijo podatkov v tej podskupini.

Od 115 bolnikov, ki so dosegli CR, jih je imelo 82 (71 %) remisijo, ki je trajala vsaj 6 mesecev, 74 (64 %) pa je imelo remisijo, ki je trajala vsaj 12 mesecev.

Slika 2: Trajanje odziva bolnikov, ki so se odzvali na zdravljenje, po najboljšem skupnem odzivu po oceni IRC, TRANSCEND, skupina za učinkovitost



CR = popoln odziv; PR = delni odziv.

Smrti po uvedbi zdravljenja proti raku so bile obravnavane kot dogodki.

Enajst bolnikov z anamnezo hepatitisa B ali hepatitisa C so zdravili z zdravilom Breyanzi brez reaktivacije hepatitisa, medtem ko so prejeli protivirusno supresivno zdravljenje v skladu s kliničnimi smernicami (glejte poglavje 4.4).

TRANSCEND WORLD

Študija TRANSCEND WORLD je multicentrična študija 2. faze z eno skupino, ki je v teku. Namen njene kohorte 1 je priskrbeti klinične izkušnje z zdravilom Breyanzi v Evropi z zdravljenjem odraslih bolnikov s 3L+ velikoceličnim B-limfomom, definiranim kot R/R DLBCL (DLBCL NOS [*de novo*], transformiranim FL), B-celičnim limfomom visoke stopnje s prerazporeditvami MYC in BCL2 in/ali BCL6 s histologijo DLBCL in FL3B po klasifikaciji SZO 2016. Bolniki, ki so bili predhodno zdravljeni s terapijo, usmerjeno v CD19, so bili izključeni. Glejte preglednico 8 v nadaljevanju za izhodiščne demografske podatke in z boleznijo povezane značilnosti.

Preglednica 8: Izhodiščne demografske in z boleznijo povezane značilnosti v študiji TRANSCEND WORLD (kohorta 1)

Značilnost	Vsi z levkaferozo (N = 45)	Zdravljeni z zdravilom Breyanzi (N = 36)
mediana starost, leta (razpon)	64,0 (26; 73)	61,5 (26,0; 72,0)
≥ 65 let, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 let, n (%)	0	0
Spol, n (%)		
moški	30 (66,7)	25 (69,4)
ženske	15 (33,3)	11 (30,6)
predhodna HSCT, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
avtologna HSCT	14 (31,1)	12 (33,3)
alogenska HSCT	0	0
Stanje zmogljivosti po ECOG (ob presejanju)		
ECOG 0, n (%)	26 (57,8)	19 (52,8)
ECOG 1, n (%)	18 (40,0)	16 (44,4)
ECOG 2, n (%)	1 (2,2)	1 (2,8)
Podvrsta histologije bolezni, n (%)		
DLBCL, NOS	36 (80,0)	31 (86,1)
B-celični limfom visoke stopnje ^a	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
kemorefraktaren ^b , n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
refraktaren ^c , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
recidiven ^d , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^a Prerazporeditve MYC in BCL2 in/ali BCL6 s histologijo DLBCL.

^b Kemorefraktaren je definiran kot tisti, pri katerem je bolezen stabilna (SD) ali progresivna (PD) na zadnjo shemo, ki vsebuje kemoterapijo, ali recidivna < 12 mesecev po avtologni presaditvi matičnih celic.

^c Status je bil refraktaren, če je bolnik dosegel manj kot popoln odziv (CR) na zadnjo predhodno terapijo.

^d Status je bil recidiven, če je bolnik na zadnjo predhodno terapijo dosegel CR.

V času prekinitve zbiranja podatkov (28. oktober 2021) je imelo 45 bolnikov v kohorti 1 levkaferozo, 36 bolnikov pa je bilo zdravljenih z zdravilom Breyanzi z mediano časa spremljanja 15,8 meseca. Mediana časa od levkaferoze do razpoložljivosti zdravila je bil 29 dni (razpon: od 24 do 38 dni). V skupini, zdravljeni z zdravilom Breyanzi, je bil ORR 61,1 % (95-% IZ: 43,5-76,9), delež CR pa je bil 33,3 % (95-% IZ: 18,6-51,0). Breme bolezni in izhodiščni demografski podatki so kazali na značilnosti napredovale agresivne bolezni. Varnostni profil zdravila Breyanzi se je skladal s celotno združeno varnostno populacijo. Glejte poglavje 4.8 za neželene učinke zdravila, povezane z lizokabtagen maralevcelom.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Breyanzi za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 6 kg za zdravljenje novotvorb zrelih celic B (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Po infundiranju je zdravilo Breyanzi kazalo začetno ekspanzijo, ki ji sledi biekspontentni upad. V študiji TRANSCEND je bila pri bolnikih, ki so prejeli dve ali več predhodnih linij terapije za LBCL, mediana časa do največje ekspanzije v periferni krvi 11 dni po prvem infundiranju. Zdravilo Breyanzi je bilo prisotno v periferni krvi do 2 leti.

Med bolniki, ki so prejeli eno predhodno linijo terapije za LBCL (TRANSFORM), sta bili mediani C_{max} pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje ($N = 76$), in bolnikih, ki se niso odzvali na zdravljenje ($N = 7$), 33.285 oziroma 95.618 kopij/ μg . Mediani AUC_{0-28d} pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravljenje, in bolnikih, ki se niso odzvali na zdravljenje, sta bili 268.887 oziroma 733.406 dni*kopije/ μg .

V študiji TRANSCEND so imeli bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje ($N = 150$), 2,85-krat večjo mediano C_{max} kot bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje ($N = 45$) (33.766,0 proti 11.846,0 kopij/ μg). Bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje, so imeli 2,22-krat večjo mediano AUC_{0-28d} kot bolniki, ki se niso odzvali na zdravljenje (257.769,0 proti 116.237,3 dni*kopije/ μg).

V študiji TRANSCEND so imeli bolniki, stari < 65 let ($N = 145$), 2,93-krat oziroma 2,35-krat večjo mediano C_{max} oziroma AUC_{0-28d} kot bolniki, stari ≥ 65 let ($N = 102$, vključno s 77 bolniki, starimi 65-74 let, 24 bolniki, starimi 75-84 let, in 1 bolnikom, starim > 85 let). Spol in telesna masa nista kazala jasne povezave s C_{max} in AUC_{0-28d} .

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študij genotoksičnosti in kancerogenosti niso izvedli.

Študije ekspanzije *in vitro* pri zdravih darovalcih in bolnikih niso dale dokazov za transformacijo in/ali imortalizacijo, prav tako ni bilo preferenčne integracije v bližini opazovanih genov v celicah T v zdravilu Breyanzi.

Glede na naravo zdravila niso izvedli nekliničnih študij plodnosti, razmnoževanja in razvoja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Cryostor CS10,
natrijev klorid,
natrijev glukonat,
natrijev acetat trihidrat,
kalijev klorid,
magnezijev klorid,
humani albumin,
N-acetil-DL-triptofan,
kaprilna kislina,
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala, shranjena v parni fazi tekočega dušika

13 mesecev.

Po odtalitvi

Zdravilo morate porabiti takoj po odtalitvi. Trajanje shranjevanja in razmere shranjevanja med uporabo ne smejo preseči 2 ur pri sobni temperaturi (15 °C-25 °C).

Ne zamrzujte ponovno.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo Breyanzi je treba shranjevati in prevažati zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika (≤ -130 °C) in mora ostati zamrznjeno, dokler bolnik ni pripravljen na zdravljenje, da se zagotovi razpoložljivost viabilnih celic za dajanje bolniku. Odtaljenega zdravila se ne sme ponovno zamrzniti.

Za pogoje shranjevanja po odtalitvi zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Breyanzi je na voljo v krioprezervacijskih vialah, izdelanih iz cikličnega olefinskega kopolimera. Ena 5-mililitrska viala vsebuje 4,6 ml celične disperzije.

CAR-pozitivne viabilne celice T (celična sestavina CD8+ ali celična sestavina CD4+) so na voljo v posamičnih škatlah, ki vsebujejo do 4 viale vsake sestavine, odvisno od koncentracije krioprezerviranega zdravila CAR-pozitivnih viabilnih celic T.

Škatli celične sestavine CD8+ in celične sestavine CD4+ sta pakirani v eni zunanji škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

- Zdravilo Breyanzi se mora v prostorih ustanove prenašati v zaprtih neprepustnih vsebnikih, ki so odporni na udarce.
- To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Za preprečitev morebitnega prenosa infekcijskih bolezni morajo zdravstveni delavci, ki ravnaajo z zdravilom Breyanzi, upoštevati ustrezne previdnostne ukrepe (nositi rokavice, zaščitna oblačila in zaščito za oči).

Priprava pred uporabo

Preden vialo odtalite

- Potrdite identiteto bolnika z identifikacijsko oznako bolnika na transportnem pakiranju.
- Zdravilo Breyanzi je sestavljeno iz CAR-pozitivnih viabilnih celic T, ki jih sestavljata ločeni celični sestavini CD8+ in CD4+. Za vsako celično sestavino je priložen ločen certifikat o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC). Preberite certifikat RfIC (pritrjen je na notranji strani transportnega pakiranja), ki navaja podatke o številu brizg, ki jih boste potrebovali, in volumnu celičnih sestavin CD8+ in CD4+, ki jih boste dali bolniku (nalepke brizg so priložene certifikatu RfIC).
- Vnaprej potrdite čas infundiranja in prilagodite čas začetka odtaljevanja zdravila Breyanzi, tako da bo zdravilo na voljo za infundiranje, ko bo bolnik pripravljen.

Opozorilo: Ko viale CAR-pozitivnih viabilnih celic T (celični sestavini CD8+ in CD4+) vzamete iz zamrzovalnika, jih morate popolnoma odtaliti in celice uporabiti v 2 urah.

Odtaljevanje vial

- Potrdite identiteto bolnika z identifikacijsko oznako bolnika na zunanji škatli in certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC).
- Iz zunanje škatle vzemite škatlo s celično sestavino CD8+ in škatlo s celično sestavino CD4+.
- Odprite obe notranji škatli in vizualno preglejte vialo/viali/viale glede poškodb. Če so viale poškodovane, se obrnite na podjetje.
- Previdno vzemite viale iz škatel, jih položite na zaščitno nepremočljivo podlogo in jih odtalite pri sobni temperaturi. Vse viale odtalite hkrati. **Pazite, da bodo celične sestavine CD8+ in CD4+ ločene.**

Priprava odmerka

- Odvisno od koncentracije CAR-pozitivnih viabilnih celic T za vsako sestavino bo mogoče potrebna za celotni odmerek več kot ena viala tako celične sestavine CD8+ kot celične sestavine CD4+. Pripravite posebni brizgi, eno za celično sestavino CD8+ in drugo za celično sestavino CD4+.

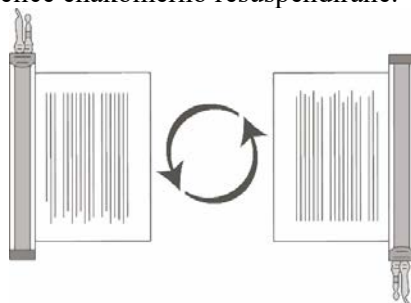
Opozorilo: Volumen, ki ga morate odvzeti v brizgo in infundirati, je lahko za vsako sestavino različen.

- Ena 5-mililitrska viala vsebuje skupni volumen 4,6 ml celičnih sestavin CD8+ ali CD4+ celic T, ki ga je mogoče odvzeti iz viale. V certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC) je za vsako sestavino naveden volumen (ml) celic, ki ga je treba odvzeti v brizgo. Uporabite najmanjšo brizgo z nastavkom Luer-lock, ki je potrebna (1 ml do 5 ml) za odvzem predpisanega volumna iz vsake viale. Za volumna, manjše od 3 ml, ne uporabljajte 5-mililitrske brizge.
- **Najprej pripravite brizgo/-i/-e za celično sestavino CD8+.** Potrdite, da se identifikacijske oznake na nalepki brizg/-e za celično sestavino CD8+ ujema z bolnikovimi identifikacijskimi oznakami na nalepki vial/-e s celično sestavino CD8+. Preden odvezmete potrebni volumen v brizgo/-i/-e, pritrdite nalepke brizg/-e za celično sestavino CD8+ na brizgo/-i/-e.
- Ponovite postopek za celično sestavino CD4+.

Opozorilo: Pomembno je, da potrdite, da se odvzeti volumen ujema z volumnom, navedenim v zadevnem certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC).

Pri odvzemu potrebnega volumna celic iz vsake viale v posebno brizgo se ravnajte po naslednjih navodilih:

1. Držite odtajano vialo/-i/-e v pokončnem položaju in jo/jih previdno preobrnite, da se celice zmešajo. Če so vidne grudice celic, nadaljujte s preobračanjem vial/-e, dokler se grudice ne razpustijo in je videti, da so celice enakomerno resuspendirane.

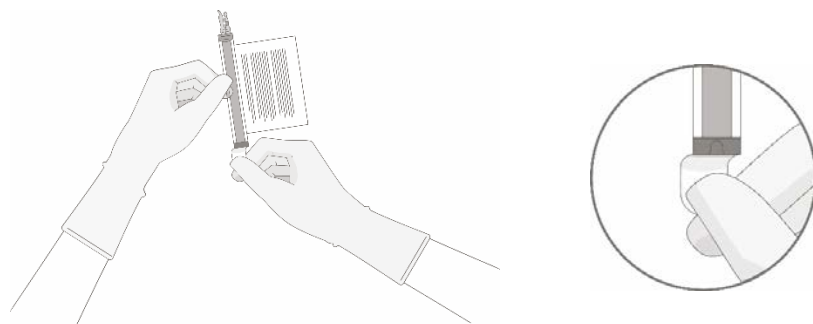


Viala v pokončnem položaju Na glavo preobrnjena viala

2. Vizualno preglejte odtajano/-i/-e vialo/-i/-e glede poškodb in puščanja. Viale ne uporabite, če je poškodovana ali če se grudice celic ne razpustijo; obrnite se na podjetje. Tekočina v vialah mora biti rahlo motna do motna, brezbarvna do rumena ali rjavkastorumena.

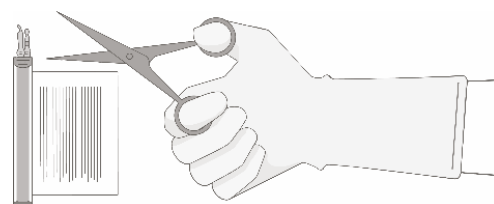
3. Odstranite polialuminijev pokrovček (če je prisoten) z dna vial in obrišite septum z alkoholnim zloženecem. Preden nadaljujete, pustite, da se posuši na zraku.

OPOZORILO: Odsotnost polialuminijevega pokrovčka ne vpliva na sterilnost vial.

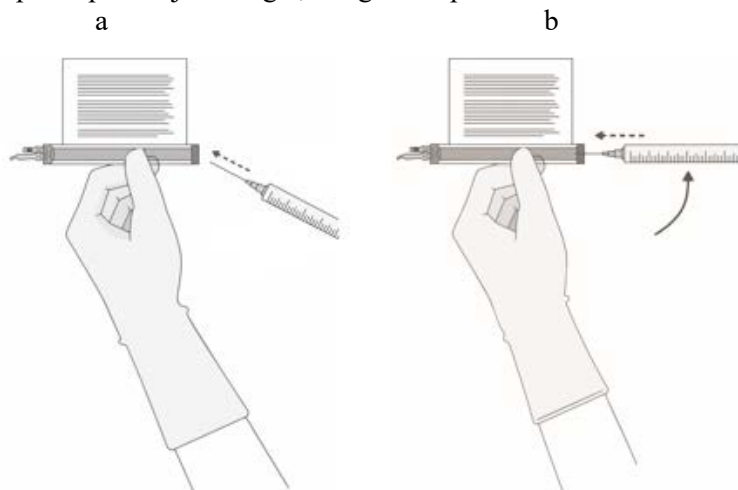


4. Držite vialo v pokončnem položaju in odrežite pokrovček na cevni liniji na vrhu vialo tik nad filtrom, da odprete zračno odprtino.

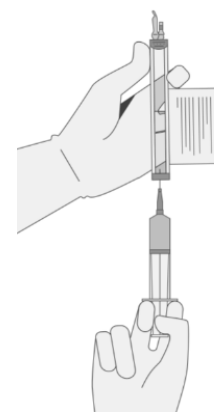
OPOZORILO: Pazite, da izberete pravilno cevno linijo s filtrom. Odrežite SAMO cevko s filtrom.



5. Držite 1-1 ½ palčno iglo velikosti 20 G tako, da je odprtina na vrhu igle obrnjena proč od gumijastega dela za izvlek zdravila.
 - a. Zabodite iglo v septum pod kotom 45°-60° in prebodite gumijasti del za izvlek zdravila.
 - b. Postopoma povečujte kot igle, ko igla vstopi v vialo.



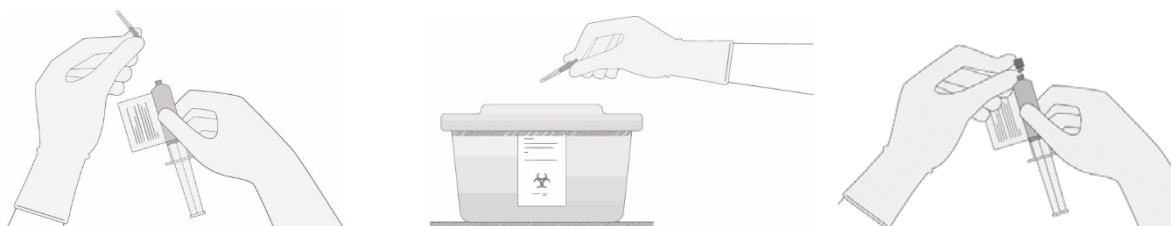
6. NE DA BI povlekli zrak v brizgo, počasi odvzimate potreben volumen tekočine (ki je naveden v certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC)).



7. Pred nadaljevanjem natančno preglejte brizgo glede znakov nečistoč. Če so vidne nečistoče, se obrnite na podjetje.
8. Preverite, da volumen celičnih sestavin CD8+/CD4+ ustreza volumnu, ki je za zadevno sestavino naveden v certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC).

Potem ko preverite volumen, zasukajte vialo in brizgo v vodoravno lego in odstranite brizgo/iglo z viale.

Previdno odstranite iglo z brizge in nanjo natakните pokrovček.



9. Še naprej držite vialo vodoravno in jo vrnite v škatlo, da preprečite iztekanje iz viale.
10. Zavržite morebitni neuporabljen del zdravila Breyanzi.

Uporaba zdravila

Za dodatne informacije o uporabi zdravila glejte poglavje 4.2.

- Z intravensko 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje sperite ves infuzijski sistem pred dajanjem vsake posamezne celične sestavine CD8+ ali CD4+ in po njem.
- Najprej infundirajte celično sestavino CD8+. Celotni volumen celične sestavine CD8+ aplicirajte intravensko s hitrostjo infuzije približno 0,5 ml/minuto; za infuzijo uporabite najbližji vhod ali priključek Y (»piggyback«).
- Če je za polni celični odmerek celične sestavine CD8+ potrebna več kot ena brizga, infundirajte volumen v vsaki brizgi enega za drugim brez časovnih presledkov med infundiranjem vsebine brizg (razen če obstaja klinični razlog za zamaknitev odmerka, na primer reakcija na infuzijo). Po infundiranju celične sestavine CD8+ sperite infuzijski sistem z 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
- Infundirajte celično sestavino CD4+ takoj, ko bo infundiranje celične sestavine CD8+ končano. Uporabite enake korake in hitrost infuzije, kot so opisani za celično sestavino CD8+. Po infundiranju celične sestavine CD4+ sperite infuzijski sistem z 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Za prebrizganje sistema uporabite dovolj raztopine, da boste očistili infuzijski sistem in celotno dolžino i.v. katetra. Trajanje infuzije bo različno, navadno bo krajše od 15 minut za vsako sestavino.

Ukrepi, ki jih je treba izvesti v primeru nenamerne izpostavljenosti

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

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

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

EU/1/22/1631/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. april 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKIH UČINKOVIN IN
PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKIH UČINKOVIN IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca bioloških učinkovin

Juno Therapeutics Inc.
1522 217th Pl. SE
Bothell
WA 98021
Združene države Amerike

Celgene Corporation
556 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901
Združene države Amerike

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nizozemska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

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

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

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

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Ključni elementi:

Razpoložljivost tocilizumaba in usposabljanje ustanov v okviru programa nadzorovanega dostopa

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti, da so bolnišnice in z njimi povezane ustanove, ki izdajajo zdravilo Breyanzi, kvalificirane skladno z dogovorjenim programom nadzorovanega dostopa, tako da:

- zdravstvene ustanove pred infundiranjem zdravila Breyanzi na lokaciji zagotovijo takojšen dostop do 1 odmerka tocilizumaba na bolnika. Zdravstvena ustanova mora imeti tudi dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi pomanjkanja, ki je navedeno v katalogu primanjkljajev Evropske agencije za zdravila, zagotoviti, da so na lokaciji namesto tocilizumaba na voljo ustrezni alternativni ukrepi za zdravljenje CRS;
- zagotovijo, da so zdravstveni delavci, ki sodelujejo pri zdravljenju bolnika, opravili izobraževalni program.

Izobraževalni program

Pred prihodom zdravila Breyanzi na trg v posamezni državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom s pristojnim nacionalnim organom dogovoriti o vsebini in obliki izobraževalnega gradiva.

Izobraževalni program za zdravstvene delavce

Vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali, izdajali in dajali zdravilo Breyanzi, bodo prejeli vodnik za zdravstvene delavce, ki bo vseboval informacije o:

- določitvi CRS in resnih nevroloških neželenih učinkov;
- obvladovanju CRS in resnih nevroloških neželenih učinkov;
- ustreznem spremljanju CRS in resnih nevroloških neželenih učinkov;
- posredovanju vseh pomembnih informacij bolnikom;
- zagotovitvi takojšnjega dostopa do 1 odmerka tocilizumaba na bolnika v zdravstveni ustanovi pred infundiranjem zdravila Breyanzi. Zdravstvena ustanova mora imeti dostop do dodatnega odmerka tocilizumaba v 8 urah od vsakega predhodnega odmerka. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi pomanjkanja, ki je navedeno v katalogu primanjkljajev Evropske agencije za zdravila, je treba zagotoviti, da so na lokaciji namesto tocilizumaba na voljo ustrezni alternativni ukrepi za zdravljenje CRS;
- kontaktnih podatkih za testiranje tumorskega vzorca po razvoju sekundarne malignosti z izvorom iz celic T;
- nudenju informacije o dolgoročni študiji spremljanja učinkovitosti in varnosti in o pomembnosti sodelovanja v taki študiji;
- zagotovitvi ustreznega in pravilnega poročanja o neželenih učinkih;
- zagotovitvi natančnih navodil za postopek odtalitve zdravila.

Izobraževalni program za bolnike

Vsi bolniki, ki prejmejo zdravilo Breyanzi, bodo prejeli Kartico za bolnika, ki bo vsebovala naslednja ključna sporočila:

- tveganje za CRS in resne nevrološke neželene učinke, povezane z zdravilom Breyanzi;
- potreba po takojšnjem poročanju o simptomih domnevnega CRS in nevrotoksičnosti lečečemu zdravniku;
- potreba, da mora bolnik ostati v bližini lokacije prejema zdravila Breyanzi najmanj 4 tedne po infundiranju zdravila Breyanzi;
- potreba, da ima bolnik Kartico za bolnika vedno pri sebi;
- opomnik bolnikom, da pokažejo Kartico za bolnika vsem zdravstvenim delavcem, tudi v nujnih primerih, in sporočilo za zdravstvene delavce, da je bil bolnik zdravljen z zdravilom Breyanzi;

- polji za beleženje kontaktnih podatkov zdravnika, ki je zdravilo predpisal, in številke serije zdravila.

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

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

Opis	Do datuma
<p>Za nadaljnjo oceno skladnosti kvalitete zdravila in kliničnih izidov mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti analize serij in ustrezne podatke klinične varnosti in učinkovitosti, pridobljene na najmanj tridesetih (30) serijah dokončane zdravila Breyanzi, ki so bile uporabljene za zdravljenje bolnikov, vključenih v neintervencijsko študijo na podlagi sekundarne uporabe podatkov iz obstoječih registrov, v skladu z dogovorjenim protokolom. Na podlagi teh podatkov mora podati tudi oceno potrebe za revizijo specifikacij dokončane zdravila. Vmesna poročila mora predložiti po približno 15 serijah in takoj poročati o morebitnih signifikantnih rezultatih, ki se ne bi skladali s trendom.</p>	<p>Vmesna poročila je treba predložiti v skladu z RMP.</p> <p>Končno poročilo do 31. decembra 2026</p>
<p>Neintervencijska študija varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): Za nadaljnjo opredelitev dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Breyanzi za njegove odobrene indikacije mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom opraviti in predložiti rezultate prospektivne študije na podlagi podatkov iz registra v skladu z dogovorjenim protokolom.</p>	<p>Vmesna poročila je treba predložiti v skladu z RMP.</p> <p>Končno poročilo 4. četrletje 2043</p>

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ZUNANJA ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celic/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celic/ml disperzija za infundiranje lizokabtagen maralevcel (CAR+ viabilne celice T)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Avtologne humane celice T, gensko spremenjene z lentivirusnim vektorjem, ki kodira anti-CD19 himerni antigenski receptor (CAR), ki jih sestavljata celični sestavini CD8⁺ in CD4⁺ z jakostjo $1,1-70 \times 10^6$ CAR+ viabilnih celic T/ml za vsako sestavino.

To zdravilo vsebuje celice humanega izvora.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: CryoStor CS10, natrijev klorid, natrijev glukonat, natrijev acetat trihidrat, kalijev klorid, magnezijev klorid, humani albumin, N-acetil-DL-triptofan, kaprilno kislino, vodo za injekcije. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje

Vsebuje:

1-4 viala celične sestavine CD8⁺ in 1-4 viala celične sestavine CD4⁺.

Vsebina: 4,6 ml celične disperzije/vialo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

Ne obsevajte.

NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo in certifikat o sprostitvi zdravila za infundiranje!

USTAVITE SE in pred infundiranjem potrdite ID bolnika.

Najprej dajte celično sestavino CD8⁺.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

	celična sestavina CD8+	celična sestavina CD4+
EXP		

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika (≤ -130 °C).
Ne zamrzujte ponovno.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

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

EU/1/22/1631/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Potrdite ID bolnika
SEC:
Ime:
Priimek:
Datum rojstva bolnika:
JOIN:
Aph ID/DIN:

	celična sestavina CD8+	celična sestavina CD4+
Lot		

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI NA NOTRANJI ŠKATLI

ŠKATLA (CELIČNA SESTAVINA CD8+)

1. IME ZDRAVILA

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celic/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celic/ml disperzija za infundiranje lizokabtagen maralevcel (CAR+ viabilne celice T)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Avtologne humane celice T, gensko spremenjene z lentivirusnim vektorjem, ki kodira anti-CD19 himerni antigenski receptor (CAR).

Celična sestavina CD8+

Viala vsebuje $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ viabilnih celic T v 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ celic/ml)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: CryoStor CS10, natrijev klorid, natrijev glukonat, natrijev acetat trihidrat, kalijev klorid, magnezijev klorid, humani albumin, N-acetil-DL-triptofan, kaprilno kislino, vodo za injekcije. Za dodatne informacije glejte zunanjo škatlo in navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje

1-4 viala CAR+ viabilnih celic T (celična sestavina CD8+)

Vsebina: 4,6 ml celične disperzije/vialo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

Ne obsevajte.

NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.

Pred uporabo preberite zunanjo škatlo, certifikat o sprostitvi zdravila za infundiranje in priloženo navodilo!

1. Celično sestavino CD8+ dajte kot prvo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Ne zamrzujte ponovno.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

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

EU/1/22/1631/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Potrdite ID bolnika
Ime:
Priimek:
Datum rojstva bolnika:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI NA NOTRANJI ŠKATLI

ŠKATLA (CELIČNA SESTAVINA CD4+)

1. IME ZDRAVILA

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celic/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celic/ml disperzija za infundiranje lizokabtagen maralevcel (CAR+ viabilne celice T)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Avtologne humane celice T, gensko spremenjene z lentivirusnim vektorjem, ki kodira anti-CD19 himerni antigenski receptor (CAR).

Celična sestavina CD4+

Viala vsebuje $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ viabilnih celic T v 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ celic/ml)

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje tudi: CryoStor CS10, natrijev klorid, natrijev glukonat, natrijev acetat trihidrat, kalijev klorid, magnezijev klorid, humani albumin, N-acetil-DL-triptofan, kaprilno kislino, vodo za injekcije. Za dodatne informacije glejte zunanjo škatlo in navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za infundiranje

1-4 viale CAR+ viabilnih celic T (celična sestavina CD4+)

Vsebina: 4,6 ml celične disperzije/vialo.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

Ne obsevajte.

NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.

Pred uporabo preberite zunanjo škatlo, certifikat o sprostitvi zdravila za infundiranje in priloženo navodilo!

2. Celično sestavino CD4+ dajte kot drugo.

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za avtologno uporabo.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Ne zamrzujte ponovno.

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

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

EU/1/22/1631/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Potrdite ID bolnika
Ime:
Priimek:
Datum rojstva bolnika:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE (CELIČNA SESTAVINA CD8+)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celic/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celic/ml infuzija
lizokabtagen maralevcel (CAR+ viabilne celice T)
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

1. Dajte najprej CD8+.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Potrdite ID bolnika
Ime:
Priimek:
Datum rojstva bolnika:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

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

celična sestavina CD8+ $5,1-322 \times 10^6$ celic/4,6 ml

6. DRUGI PODATKI

Samo za avtologno uporabo.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE (CELIČNA SESTAVINA CD4+)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celic/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celic/ml infuzija
lizokabtagen maralevcel (CAR+ viabilne celice T)
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

2. CD4+ dajte kot drugo.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Potrdite ID bolnika
Ime:
Priimek:
Datum rojstva bolnika:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

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

celična sestavina CD4+ $5,1-322 \times 10^6$ celic/4,6 ml

6. DRUGI PODATKI

Samo za avtologno uporabo.

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

1. IME ZDRAVILA

Breyanzi 1,1-70 × 10⁶ celic/ml / 1,1-70 × 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje lizokabtagen maralevcel (CAR+ viabilne celice T)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Avtologne humane celice T, gensko spremenjene z lentivirusnim vektorjem, ki kodira anti-CD19 himerni antigenski receptor (CAR), ki jih sestavljata celični sestavini CD8+ in CD4+ z jakostjo 1,1-70 × 10⁶ CAR+ viabilnih celic T/ml za vsako sestavino.

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

disperzija za infundiranje
1-4 viala CAR+ viabilnih celic T
Vsebina: 4,6 ml celične disperzije/vialo.

celična sestavina CD8+

celična sestavina CD4+

Viala vsebuje 5,1-322 × 10⁶ CAR+ viabilnih celic T v 4,6 ml (1,1-70 × 10⁶ celic/ml).

Odmerek zdravila:

Za popolna navodila za odmerjanje glejte informacije o zdravilu. Delovni list za preverjanje odmerkov je na koncu tega certifikata o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC).

Odmerek	[variabilno polje] × 10 ⁶ CAR+ viabilnih celic T		
Koncentracija CAR+ viabilnih celic T	[variabilno polje] × 10 ⁶ CAR+ viabilnih celic T/ml		
Skupni volumen za odmerjanje	[variabilno polje] ml	potrebno število vial:	[variabilno polje]
Volumen za odmerjanje iz vsake viala	Prva viala	[variabilno polje] ml	Tretja viala [variabilno polje] ml ali <input checked="" type="checkbox"/> N/A
	Druga viala	[variabilno polje] ml ali <input checked="" type="checkbox"/> N/A	Četrta viala [variabilno polje] ml ali <input checked="" type="checkbox"/> N/A
Pomembno: Uporabite eno brizgo na vialo. Zagotovite, da bo infundiran samo navedeni »volumen za odmerjanje iz vsake viala«			

Nalepka/-e brizg/-e je/so priložena/-e v tem pakiranju

volumni za infundiranje celične sestavine CD8+ na brizgo in nalepke brizg
volumni za infundiranje celične sestavine CD4+ na brizgo in nalepke brizg

Opozorilo: Uporabite eno brizgo na vialo. Zagotovite, da bo infundiran samo navedeni »volumen za odmerjanje iz vsake viala«.

Volumen za prvo brizgo [variabilno polje] ml	Tu nalepite nalepko brizge št. 1 za celično sestavino CD8+ Tu nalepite nalepko brizge št. 1 za celično sestavino CD4+ Tukaj odlepiti
---	--

Volumen za drugo brizgo [variabilno polje] ml ALI IZBRIŠITE	Tu nalepite nalepko brizge št. 2 za celično sestavino CD8+ Tu nalepite nalepko brizge št. 2 za celično sestavino CD4+ <p style="text-align: right;">Tukaj odlepите</p>
Volumen za tretjo brizgo [variabilno polje] ml ALI IZBRIŠITE	Tu nalepite nalepko brizge št. 3 za celično sestavino CD8+ Tu nalepite nalepko brizge št. 3 za celično sestavino CD4+ <p style="text-align: right;">Tukaj odlepите</p>
Volumen za četrto brizgo [variabilno polje] ml ALI IZBRIŠITE	Tu nalepite nalepko brizge št. 4 za celično sestavino CD8+ Tu nalepite nalepko brizge št. 4 za celično sestavino CD4+ <p style="text-align: right;">Tukaj odlepите</p>

4. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite informacije o zdravilu.

intravenska uporaba

Ne obsevajte.

NE uporabljajte filtra za odstranjevanje levkocitov.

Pred uporabo preberite zunanjo škatlo, certifikat o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC) in priloženo navodilo.

5. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

TA DOKUMENT SHRANITE IN GA IMEJTE PRI ROKI MED PRIPRAVO ZDRAVILA BREYANZI ZA DAJANJE.

Če želite poročati o kakršnih koli pomislekih ali imate kakršna koli vprašanja, pokličite:

Kopijo tega obrazca shranite v bolnikovo zdravstveno kartoteko.

Samo za avtologno uporabo.

6. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte in prevažajte zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Ne zamrzujte ponovno.

7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

Podatki o zdravilu

Proizvajalec:	
Datum izdelave:	
Datum izteka roka uporabnosti:	

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

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

9. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Podatki o bolniku

Ime:		Priimek:	
Datum rojstva bolnika:		Lot:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

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

EU/1/22/1631/001

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Breyanzi 1,1-70 × 10⁶ celic/ml / 1,1-70 × 10⁶ celic/ml disperzija za infundiranje
lizokabtagen maralevcel (na himerni antigenski receptor [CAR] pozitivne, viabilne celice T)

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

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Breyanzi in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Breyanzi

Zdravilo Breyanzi vsebuje učinkovino lizokabtagen maralevcel; to je vrsta zdravila, ki se imenuje 'gensko spremenjena celična terapija'.

Zdravilo Breyanzi je izdelano iz vaših lastnih belih krvnih celic. Pri postopku izdelave vam odvzamejo nekaj krvi, iz nje izločijo bele krvne celice in jih pošljejo v laboratorij, tako da jih lahko spremenijo v zdravilo Breyanzi.

Za kaj uporabljamo zdravilo Breyanzi

Zdravilo Breyanzi se uporablja za zdravljenje odraslih z vrsto krvnega raka, ki se imenuje limfom in ki prizadene vaše limfno tkivo in povzroči, da bele krvne celice rastejo nekontrolirano. Zdravilo Breyanzi se uporablja za:

- difuzni velikocelični B-limfom,
- B-celični limfom visoke stopnje,
- primarni mediastinalni velikocelični B-limfom,
- folikularni limfom stopnje 3B.

Kako zdravilo Breyanzi deluje

- Celice zdravila Breyanzi so gensko spremenjene tako, da prepoznajo limfomske celice v vašem telesu.
- Ko te celice nato vbrizgajo nazaj v vašo kri, lahko prepoznajo in napadejo limfomske celice.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Breyanzi

Zdravila Breyanzi ne smete prejeti:

- če ste alergični na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če menite, da ste morda alergični, se posvetujte z zdravnikom;
- če ne morete prejeti zdravljenja, ki se imenuje limfodeplecijska kemoterapija, ki zmanjša število belih krvnih celic v krvi (glejte tudi poglavje 3, Kako se daje zdravilo Breyanzi).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Predn prejmete zdravilo Breyanzi, obvestite zdravnika, če:

- imate kakršne koli težave s pljuči ali srcem;
- imate nizek krvni tlak;
- imate okužbo ali kakšno drugo vnetno stanje. Okužbo vam bodo pozdravili, preden boste prejeli zdravilo Breyanzi;
- ste imeli v zadnjih 4 mesecih presaditev matičnih celic od druge osebe - presajene celice lahko napadejo vaše telo (bolezen presadka proti gostitelju) in povzročijo simptome, kot so izpuščaji, siljenje na bruhanje, bruhanje, driska in krvavo blato;
- opazite, da se simptomi raka slabšajo. Ti simptomi vključujejo zvišano telesno temperaturo, oslabelost, nočno znojenje, nenadno izgubo telesne mase;
- ste imeli hepatitis B ali C ali okužbo z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV);
- ste bili v zadnjih 6 tednih cepljeni ali načrtujete cepljenje v naslednjih nekaj mesecih. Za več informacij glejte **Živa cepiva** v nadaljevanju.

Če kar koli od zgoraj navedenega velja za vas (ali pa niste prepričani), se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete zdravilo Breyanzi.

Preiskave in kontrolni pregledi

Predn boste prejeli zdravilo Breyanzi, bo zdravnik:

- preveril delovanje vaših pljuč, srca in krvni tlak;
- preveril, ali imate znake okužbe - vse okužbe bodo zdravljene, preden prejmete zdravilo Breyanzi;
- preveril, ali imate znake bolezni presadka proti gostitelju, ki se lahko pojavi po presaditvi matičnih celic od druge osebe;
- preveril sečno kislino v vaši krvi in preiskal, koliko rakastih celic je v vaši krvi. To bo pokazalo, ali je verjetno, da se bo pri vas razvilo stanje, ki se imenuje sindrom tumorske lize. Mogoče boste prejeli zdravila, ki bodo pomagala preprečiti nastanek te bolezni;
- preveril, ali se vaša bolezen slabša;
- preveril okužbo s hepatitisom B in C in okužbo s HIV.

Po prejemu zdravila Breyanzi

- Če se pojavijo določeni resni neželeni učinki, morate takoj obvestiti zdravnika ali medicinsko sestro, ker boste zanje mogoče potrebovali zdravljenje. Glejte poglavje 4 'Resni neželeni učinki'.
- Zdravnik bo redno spremljal vašo krvno sliko, saj se lahko število krvnih celic zmanjša.
- Še vsaj 4 tedne ostanite v bližini zdravstvene ustanove, kjer ste prejeli zdravilo Breyanzi. Glejte poglavji 3 in 4.
- Ne darujte krvi, organov, tkiv ali celic za presaditev.

Prosili vas bodo, da se za najmanj 15 let vpišete v register, s čimer boste prispevali k boljšemu razumevanju dolgoročnih učinkov zdravila Breyanzi.

Otroci in mladostniki

Zdravila Breyanzi se ne sme dajati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Breyanzi

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili, ki jih jemljete brez recepta.

Za informacije o zdravilih, ki vam jih bodo dali, preden boste dobili zdravilo Breyanzi, glejte poglavje 3.

Zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem

Preden prejmete zdravilo Breyanzi, obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete zdravila, ki oslabijo vaš imunski sistem, na primer:

- kortikosteroide.

Ta zdravila namreč lahko zmanjšajo učinek zdravila Breyanzi.

Druga zdravila za zdravljenje raka

Nekatera zdravila za zdravljenje raka bi lahko zmanjšala učinek zdravila Breyanzi. Zdravnik bo to upošteval, če potrebujete še druga zdravila za zdravljenje raka.

Živa cepiva

Nekaterih cepiv, ki se imenujejo živa cepiva, ne smete prejeti:

- v 6 tednih pred prejemanjem kratkega cikla kemoterapije (imenovane limfodeplecijska kemoterapija) za pripravo telesa na zdravilo Breyanzi;
- med zdravljenjem z zdravilom Breyanzi;
- po zdravljenju, medtem ko vaš imunski sistem okreva.

Če morate prejeti katero koli cepivo, se posvetujte z zdravnikom.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo ali limfodeplecijsko kemoterapijo. Učinki zdravila Breyanzi pri nosečnicah ali doječih materah niso znani in bi zdravilo lahko škodovalo vašemu nerojenemu otroku ali dojenemu otroku.

- Če ste po zdravljenju z zdravilom Breyanzi noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, se takoj posvetujte z zdravnikom.
- Pred začetkom zdravljenja boste opravili test nosečnosti. Zdravilo Breyanzi se sme uporabljati le, če rezultat pokaže, da niste noseči.

Z zdravnikom se pogovorite o potrebi uporabe kontracepcije.

Z zdravnikom se pogovorite o nosečnosti, če ste prejeli zdravilo Breyanzi.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Še vsaj 8 tednov po zdravljenju ne vozite, ne uporabljajte strojev in ne sodelujte v dejavnostih, ki zahtevajo pozornost. Zdravilo Breyanzi lahko povzroči zaspanost, zmanjša pozornost in povzroči zmedenost in krče (epileptične napade).

Zdravilo Breyanzi vsebuje natrij, kalij in dimetilsulfoksid (DMSO)

To zdravilo vsebuje do 12,5 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske/namizne soli) na vialo. To je enako 0,6 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe. V enem odmerku vam lahko dajo do 8 vial tega zdravila, ki skupno vsebujejo 100 mg natrija ali 5 % priporočenega največjega dnevnega odmerka natrija za odrasle.

To zdravilo vsebuje do 0,2 mmol (ali 6,5 mg) kalija na odmerek. Zdravnik bo upošteval to vsebnost kalija, če vaše ledvice ne delujejo dobro ali ste na dieti z nadzorovanim vnosom kalija.

To zdravilo vsebuje tudi DMSO, ki lahko povzroči hude preobčutljivostne reakcije.

3. Kako uporabljati zdravilo Breyanzi

Kartica za bolnika

- Zdravnik vam bo dal kartico za bolnika. Natančno preberite in upoštevajte navodila na kartici.
- Kartico za bolnika vedno pokažite zdravniku ali medicinski sestri, kadar ju obiščete ali greste v bolnišnico.

Dajanje krvi za izdelavo zdravila Breyanzi iz belih krvnih celic

Zdravilo Breyanzi je izdelano iz vaših lastnih krvnih celic.

- Zdravnik vam bo s cevko (katetrom) iz žile odvzel nekaj krvi. Nekatere bele krvne celice bodo izločili iz vaše krvi. Preostanek krvi vam bodo vrnili v telo. Ta postopek se imenuje "levkafereza" in lahko traja od 3 do 6 ur. Ta postopek bo morda treba ponoviti.
- Vaše bele krvne celice nato pošljejo drugam za izdelavo zdravila Breyanzi.

Druga zdravila, ki jih boste prejeli pred zdravilom Breyanzi

- Nekaj dni pred prejemom zdravila Breyanzi boste prejeli kratek cikel kemoterapije. S tem bodo odstranili obstoječe bele krvne celice.
- Tik pred prejemom zdravila Breyanzi boste prejeli paracetamol in antihistaminik. Na ta način se zmanjša tveganje za reakcije, povezane z infundiranjem, in zvišano telesno temperaturo.

Kako uporabljati zdravilo Breyanzi

- Zdravnik bo na podlagi ujemanja podatkov o identiteti bolnika na nalepkah zdravila z vašimi podatki preveril, ali je bilo zdravilo Breyanzi pripravljeno iz vaše krvi.
- Zdravilo Breyanzi se daje v obliki kapalne infuzije skozi cevko v veno.
- Prejeli boste infuzije CD8-pozitivnih celic, ki jim bodo takoj sledile infuzije CD4-pozitivnih celic. Časi infuzije bodo različni, navadno pa bo ta čas manj kot 15 minut za vsako od obeh vrst celic.

Po uporabi zdravila Breyanzi

- Še vsaj 4 tedne ostanite v bližini zdravstvene ustanove, kjer ste prejeli zdravilo Breyanzi.
- V prvem tednu po zdravljenju se boste morali 2-krat do 3-krat vrniti v zdravstveno ustanovo. Tako bo zdravnik lahko preveril, ali zdravljenje deluje, in vam pomagal, če se bodo pojavili kakršni koli neželeni učinki. Glejte poglavji 2 in 4.

Če izpustite obisk pri zdravniku

Čim prej pokličite zdravnika ali zdravstveno ustanovo, da se dogovorite za nov obisk.

4. Možni neželeni učinki

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

Resni neželeni učinki

Takoj povejte zdravniku, če po prejemu zdravila Breyanzi, opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

- zvišana telesna temperatura, mrzlica ali tresenje, občutek utrujenosti, pospešen ali neenakomeren srčni utrip, občutek omotičnosti ali zadihanosti – to so lahko znaki resnega stanja, ki se imenuje 'sindrom sproščanja citokinov';
- zmedenost, zmanjšana pozornost (zmanjšana zavest), težave z govorom ali nerazložno govorjenje, tresenje (tremor), občutek tesnobe, občutek omotice in glavobol – to so lahko znaki težav z vašim živčevjem;

- občutek toplote, zvišana telesna temperatura, mrzlica ali drgetanje – to so lahko znaki okužbe; Okužbe lahko povzročijo:
 - znižane koncentracije belih krvničk, ki pomagajo v borbi proti okužbam, ali
 - znižane koncentracije protiteles, ki se imenujejo imunoglobulini;
- občutek hude utrujenosti, šibkosti in zasoplosti – to so lahko znaki majhnega števila rdečih krvnih celic (anemija);
- krvavitve ali modrice brez vzroka – to so lahko znaki majhnega števila krvnih ploščic.

Če po prejemu zdravila Breyanzi opazite katerega koli od zgoraj navedenih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika, saj boste morda potrebovali nujno zdravljenje.

Drugi možni neželeni učinki

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

- težave s spanjem;
- nizek krvni tlak, vključno z znaki, kot so omotica, izguba zavesti ali motnje vida;
- kašelj;
- siljenje na bruhanje ali bruhanje;
- driska ali zaprtje;
- bolečine v želodcu; otekli gležnji, roke, noge in obraz.

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- težave z ravnotežjem ali hojo;
- visok krvni tlak, ki lahko vključuje znake zelo hudih glavobolov, znojenje ali nespečnost;
- spremembe vida;
- spremembe okušanja;
- možganska kap ali mini kapi;
- odrevenelost in mravljinčenje v nogah ali rokah;
- konvulzije ali krči (epileptični napadi); krvni strdki ali težave s strjevanjem krvi;
- krvavitev v črevesu;
- zmanjšano izločanje urina;
- reakcije na infuzijo – na primer občutek omotice, zvišana telesna temperatura in zasoplost;
- nizka raven fosfatov v krvi;
- nizka raven kisika v krvi;
- izpuščaj.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- hitro razpadanje rakastih celic, ki povzroči sproščanje toksičnih odpadnih snovi v krvni obtok – znak je lahko temen urin s simptomi siljenja na bruhanje ali bolečine ob strani trebuha;
- hudo vnetno stanje – simptomi lahko vključujejo zvišano telesno temperaturo, izpuščaj, povečana jetra, vranico in bezgavke;
- oslabeledost srca, ki povzroči kratko sapo in otekle gležnje;
- tekočina okrog pljuč;
- oslabeledost obraznih mišic;
- otekanje možganov.

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Breyanzi

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatlah in nalepki viala poleg oznake 'EXP'.

Shranjujte zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika (≤ -130 °C)

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Breyanzi

- Učinkovina je lizokabtagen maralevcel. Ena 4,6-mililitrska viala vsebuje disperzijo CAR-pozitivnih viabilnih celic T (CD8-pozitivna celična sestavina ali CD4-pozitivna celična sestavina) z jakostjo od $1,1 \times 10^6$ do 70×10^6 CAR-pozitivnih viabilnih celic T/ml vsake celične sestavine. Viale vsake celične sestavine, CD8-pozitivne in CD4-pozitivne celične sestavine, so lahko največ 4, odvisno od koncentracije krioprezerviranega zdravila.
- Druge sestavine (pomožne snovi) so Cryostor CS10 (vsebuje dimetilsulfoksid ali DMSO), natrijev klorid, natrijev glukonat, natrijev acetat trihidrat, kalijev klorid, magnezijev klorid, humani albumin, N-acetil-DL-triptofan, kaprilna kislina, voda za injekcije. Glejte poglavje 2, "Zdravilo Breyanzi vsebuje natrij, kalij in dimetilsulfoksid (DMSO)".

To zdravilo vsebuje gensko spremenjene človeške krvne celice.

Izgled zdravila Breyanzi in vsebina pakiranja

Zdravilo Breyanzi je celična disperzija za infundiranje. Dobavljena je v vialah, v katerih je rahlo motna do motna, brezbarvna do rumena ali rjavkastorumena disperzija. Ena viala vsebuje 4,6 ml celične disperzije CD8 pozitivne celične sestavine ali CD4 pozitivne celične sestavine.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irska

Proizvajalec

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nizozemska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovanjem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Zdravilo Breyanzi se mora v prostorih ustanove prenašati v zaprtih neprepustnih vsebnikih, ki so odporni na udarce.

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

Priprava pred uporabo

Preden vialo odtalite

- Potrdite identiteto bolnika z identifikacijsko oznako bolnika na transportnem pakiranju.
- Zdravilo Breyanzi je sestavljeno iz CAR-pozitivnih viabilnih celic T, ki jih sestavljata ločeni celični sestavini CD8+ in CD4+. Za vsako celično sestavino je priložen ločen certifikat o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC). Preberite certifikat RfIC (pritrjen je na notranji strani transportnega pakiranja), ki navaja podatke o številu brizg, ki jih boste potrebovali, in volumnu celičnih sestavin CD8+ in CD4+, ki jih boste dali bolniku (nalepke brizg so priložene certifikatu RfIC).
- Vnaprej potrdite čas infundiranja in prilagodite čas začetka odtaljevanja zdravila Breyanzi, tako da bo zdravilo na voljo za infundiranje, ko bo bolnik pripravljen.

Opozorilo: Ko vialo CAR-pozitivnih viabilnih celic T (celični sestavini CD8+ in CD4+) vzamete iz zamrzovalnika, jih morate popolnoma odtaliti in celice uporabiti v 2 urah.

Odtaljevanje vial

- Potrdite identiteto bolnika z identifikacijskimi oznakami bolnika na zunanji škatli in certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC).
- Iz zunanje škatle vzemite škatlo s celično sestavino CD8+ in škatlo s celično sestavino CD4+.
- Odprite obe notranji škatli in vizualno pregledajte vialo/viali/viale glede poškodb. Če so vialo poškodovane, se obrnite na podjetje.
- Previdno vzemite vialo iz škatel, jih položite na zaščitno nepremočljivo podlogo in jih odtalite pri sobni temperaturi. Vse vialo odtalite hkrati. **Pazite, da bodo celične sestavine CD8+ in CD4+ ločene.**

Priprava odmerka

- Odvisno od koncentracije CAR-pozitivnih viabilnih celic T za vsako sestavino bo mogoče potrebna za celotni odmerek več kot ena viala tako celične sestavine CD8+ kot celične sestavine CD4+. Pripravite posebni brizgi, eno za celično sestavino CD8+ in drugo za celično sestavino CD4+.

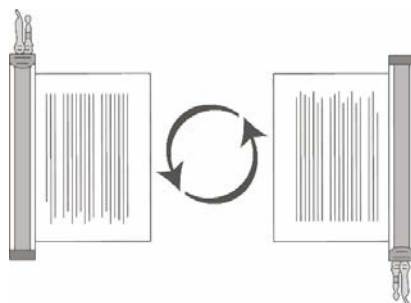
Opozorilo: Volumen, ki ga morate odvzeti v brizgo in infundirati, je lahko za vsako sestavino različen.

- Ena 5-mililitrska viala vsebuje skupni volumen 4,6 ml celičnih sestavin CD8+ ali CD4+ celic T, ki ga je mogoče odvzeti iz vialo. V certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC) je za vsako sestavino naveden volumen (ml) celic, ki ga je treba odvzeti v brizgo. Uporabite najmanjšo brizgo z nastavkom Luer-lock, ki je potrebna (1 ml do 5 ml) za odvzem predpisanega volumna iz vsake vialo. Za volumno, manjše od 3 ml, ne uporabljajte 5-mililitrske brizge.
- **Najprej pripravite brizgo/-i/-e za celično sestavino CD8+.** Potrdite, da se identifikacijske oznake na nalepki brizg/-e za celično sestavino CD8+ ujemajo z bolnikovimi identifikacijskimi oznakami na nalepki vial/-e s celično sestavino CD8+. Preden odvezmete potrebni volumen v brizgo/-i/-e, pritrдите nalepke brizg/-e za celično sestavino CD8+ na brizgo/-i/-e.
- Ponovite postopek za celično sestavino CD4+.

Opozorilo: Pomembno je, da potrdite, da se odvzeti volumen ujema z volumnom, navedenim v pripadajočem certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC).

Pri odvzemu potrebnega volumna celic iz vsake viala v posebno brizgo se ravnajte po naslednjih navodilih:

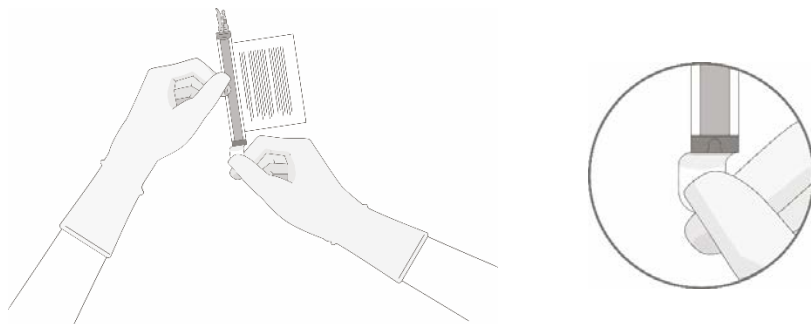
1. Držite odtajano vialo/-i/-e v pokončnem položaju in jo/jih previdno preobrnite, da se celice zmešajo. Če so vidne grudice celic, nadaljujte s preobračanjem vial/-e, dokler se grudice ne razpustijo in je videti, da so celice enakomerno resuspendirane.



Viala v pokončnem položaju Na glavo preobrnjena viala

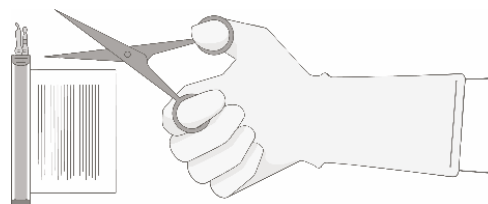
2. Vizualno preglejte odtajano/-i/-e vialo/-i/-e glede poškodb in puščanja. Viala ne uporabite, če je poškodovana ali če se grudice celic ne razpustijo; obrnite se na podjetje. Tekočina v vialah mora biti rahlo motna do motna, brezbarvna do rumena ali rjavkastorumena.
3. Odstranite polialuminijev pokrovček (če je prisoten) z dna viala in obrišite septum z alkoholnim zložencem. Preden nadaljujete, pustite, da se posuši na zraku.

OPOZORILO: Odsotnost polialuminijevega pokrovčka ne vpliva na sterilnost viala.

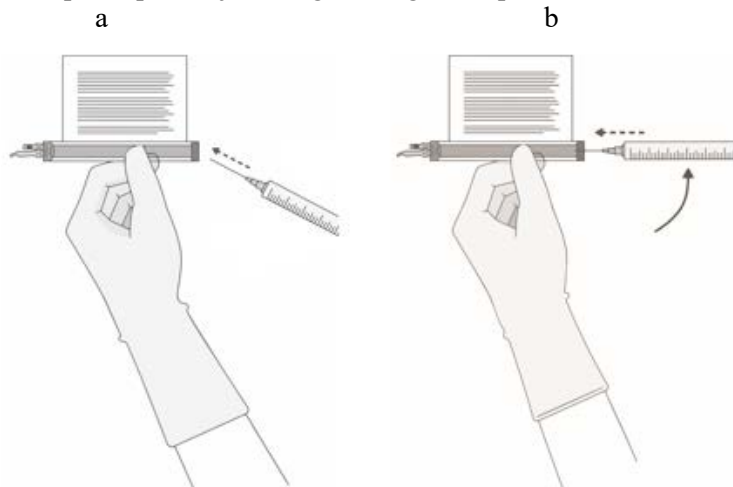


4. Držite vialo v pokončnem položaju in odrežite pokrovček na cevni liniji na vrhu viala tik nad filtrom, da odprete zračno odprtino.

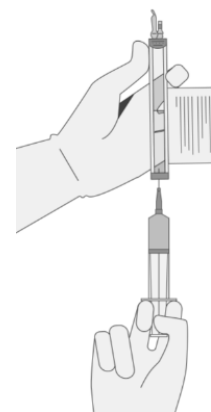
OPOZORILO: Pazite, da izberete pravilno cevno linijo s filtrom. Odrežite SAMO cevko s filtrom.



5. Držite 1-1 ½ palčno iglo velikosti 20G tako, da je odprtina na vrhu igle obrnjena proč od gumijastega dela za izvlek zdravila.
 - a. Zabodite iglo v septum pod kotom 45°-60° in prebodite gumijasti del za izvlek zdravila.
 - b. Postopoma povečujte kot igle, ko igla vstopi v vialo.



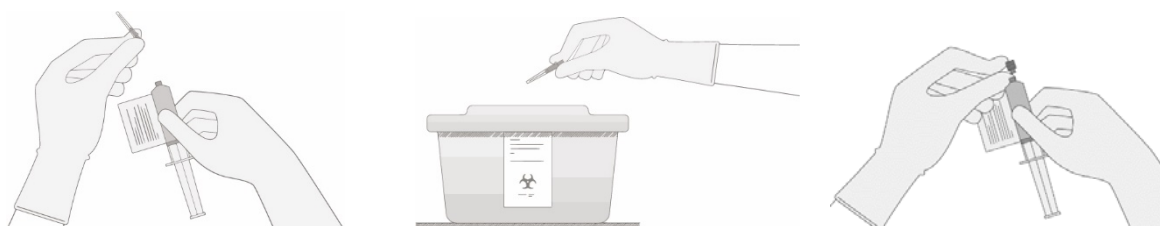
6. NE DA BI povlekli zrak v brizgo, počasi odvzemite potreben volumen tekočine (ki je naveden v certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC)).



7. Pred nadaljevanjem natančno preglejte brizgo glede znakov nečistoč. Če so vidne nečistoče, se obrnite na podjetje.
8. Preverite, da volumen celičnih sestavin CD8+/CD4+ ustreza volumnu, ki je za zadevno sestavino naveden v certifikatu o sprostitvi zdravila za infundiranje (RfIC).

Potem ko preverite volumen, zasukajte vialo in brizgo v vodoravno lego in odstranite brizgo/iglo z viale.

Previdno odstranite iglo z brizge in nanjo natakните pokrovček.



9. Še naprej držite vialo vodoravno in jo vrnite v škatlo, da preprečite iztekanje iz viale.
10. Zavrzite morebitni neuporabljen del zdravila Breyanzi.

Uporaba zdravila

- **NE** uporabite filtra za odstranjevanje levkocitov.
- Zagotovite, da sta pred infundiranjem in med obdobjem okrevanja na voljo tocilizumab in oprema za nujne primere. V izjemnem primeru, ko tocilizumab ni na voljo zaradi pomanjkanja, ki je navedeno v katalogu primanjkljajev Evropske agencije za zdravila, zagotovite, da so na lokaciji namesto tocilizumaba na voljo ustrezni alternativni ukrepi za zdravljenje CRS.
- Potrdite, da se identiteta bolnika ujema z identifikacijsko oznako bolnika na nalepki brizge, ki je priložena zadevnemu certifikatu RFI.
- Potem ko sestavine zdravila Breyanzi vsesate v brizge, čimprej nadaljujte z dajanjem zdravila. Skupni čas od odstranitve iz zamrzovalnika do dajanja bolniku ne sme preseči 2 ur.
- Z 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje sperite ves infuzijski sistem pred dajanjem vsake celične sestavine CD8+ ali CD4+ in po njem.
- Najprej infundirajte celično sestavino CD8+. Celotni volumen celične sestavine CD8+ aplicirajte intravensko s hitrostjo infuzije približno 0,5 ml/min, za infuzijo uporabite najbližji vhod ali priključek Y (»piggyback«).
- Če je za polni odmerek celične sestavine CD8+ potrebna več kot ena brizga, infundirajte volumen v vsaki brizgi enega za drugim brez časovnih presledkov med infundiranjem vsebine brizg (razen če obstaja klinični razlog za zamaknitev odmerka, na primer reakcija na infuzijo). Po infundiranju celične sestavine CD8+ sperite infuzijski sistem z 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje.
- Infundirajte celično sestavino CD4+ takoj, ko bo infuzija celične sestavine CD8+ končana. Uporabite enake korake in infuzijsko hitrost, kot so opisani za celično sestavino CD8+. Po infundiranju celične sestavine CD4+ sperite infuzijski sistem z 9 mg/ml (0,9-odstotno) raztopino natrijevega klorida za injiciranje. Za prebrizganje sistema uporabite dovolj raztopine, da boste očistili infuzijski sistem in celotno dolžino i.v. katetra. Trajanje infuzije bo različno dolgo, navadno bo krajše od 15 minut za vsako sestavino.

Ukrepi, ki jih je treba izvesti v primeru nenamerne izpostavljenosti

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

Previdnostni ukrepi, ki jih je treba izvesti ob odstranjevanju zdravila

Neuporabljen zdravilo in ves material, ki je bil v stiku z zdravilom Breyanzi (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in odstranjevati kot potencialno kužne infektivne odpadke skladno z lokalnimi smernicami za ravnanje z materialom humanega izvora.