

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ клетки/ml/ $1,1-70 \times 10^6$ клетки/ml инфузионна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Breyanzi (лизокабтаген маралевцел (lisocabtagene maraleucel)) е CD19-насочен генетично модифициран продукт на основата на автоложни клетки, състоящ се от пречистени CD8⁺ и CD4⁺ Т-клетки в определен състав, които са били отделно трансдуцирани *ex vivo* с използване на репликационно-дефектен лентивирусен вектор, експресиращ анти-CD19 химерен антигенен рецептор (chimeric antigen receptor, CAR), включващ свързващ домейн с едноверижан вариабилен фрагмент (scFv), получен от мише CD19-специфично моноклонално антитяло (mAb; FMC63), и дял от костимулаторния ендодомейн 4-1BB и CD3 зета (ζ) верига сигнални домейни, и нефункционален труктуриран рецептор на епидермалния растежен фактор (truncated epidermal growth factor receptor, EGFRt).

2.2 Качествен и количествен състав

Breyanzi съдържа CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки, като се състои от определен състав от CD8⁺ и CD4⁺ клетки:

Компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки

Всеки флакон съдържа лизокабтаген маралевцел в специфична за партидата концентрация на автоложни Т-клетки, генетично модифицирани да експресират анти-CD19 химерен антигенен рецептор (CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки). Лекарственият продукт е опакован в един или повече флакони, съдържащи клетъчна дисперсия на $5,1-322 \times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки ($1,1-70 \times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки/ml), суспендирани в криоконсервиращ разтвор.

Всеки флакон съдържа 4,6 ml компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки.

Компонент, състоящ се от CD4⁺ клетки

Всеки флакон съдържа лизокабтаген маралевцел в специфична за партидата концентрация на автоложни Т-клетки, генетично модифицирани да експресират анти-CD19 химерен антигенен рецептор (CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки). Лекарственият продукт е опакован в един или повече флакони, съдържащи клетъчна дисперсия на $5,1-322 \times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки ($1,1-70 \times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки/ml), суспендирани в криоконсервиращ разтвор.

Всеки флакон съдържа 4,6 ml компонент, състоящ се от CD4⁺ клетки.

За постигане на дозата Breyanzi може да са необходими повече от един флакон от всеки от компонентите, състоящи се от – CD8⁺ клетки и/или CD4⁺ клетки. Общият обем, който трябва да се приложи, и броят на необходимите флакони може да са различни за всеки от компонентите.

Количествената информация за всеки от компонентите на лекарствения продукт, включително броя на флаконите (вж. точка 6), които трябва да се приложат, е дадена в сертификата за освобождаване за инфузия (release for infusion certificate, RfIC), намиращ се на вътрешната страна на капака на криоопаковката, използвана за транспорт. RfIC за всеки компонент включва общия обем, който трябва да се приложи, броя на необходимите флакони и обема, който трябва да се приложи от всеки флакон, въз основа на концентрацията на криоконсервираните CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки.

Помощни вещества с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 12,5% mg натрий, 6,5 mg калий и 0,35 ml (7,5% об./об.) диметилсулфоксид на флакон (вж. точка 4.4)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионна дисперсия (инфузия)

Леко мътна до мътна, безцветна до жълта или кафеникаво-жълта дисперсия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Breyanzi е показан за лечение на възрастни пациенти с дифузен В-едроклетъчен лимфом (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), високо малигнен (висок грейд) В-клетъчен лимфом (high grade B-cell lymphoma, HGBCL), първичен медиастинален В-едроклетъчен лимфом (primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMBCL) и фоликуларен лимфом, грейд 3В (follicular lymphoma grade 3В, FL3В), които са рецидивирали в рамките на 12 месеца след завършване на химиотерапия или са рефрактерни към първа линия на химиотерапия.

Breyanzi е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивирал или рефрактерен DLBCL, PMBCL и FL3В след две или повече линии на системна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Breyanzi трябва да се прилага в сертифициран медицински център.

Лечението трябва да се започва по указания на и да се наблюдава от медицински специалист с опит в лечението на хематологични злокачествени заболявания и обучен в прилагането и грижите за пациенти, лекувани с Breyanzi.

Преди инфузия на Breyanzi трябва да е налична поне 1 доза тоцилизумаб на пациент за употреба в случай на синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS) и апаратура за спешна помощ. Центърът за лечение трябва да има достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В изключителния случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, посочен в каталога за недостиг на лекарства на Европейската агенция по лекарствата, преди инфузията трябва да са налични подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб.

Дозировка

Breyanzi е предназначен за автоложна употреба (вж. точка 4.4).

Лечението се състои от единична доза за инфузия, съдържаща инфузионна дисперсия на CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки в един или повече флакони.

Таргетната доза е 100×10^6 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (състояща се от CD4+ и CD8+ клетки в таргетно съотношение 1:1) в диапазон от $44\text{--}120 \times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки. Вижте придружаващия сертификат за освобождаване за инфузия (RfIC) за допълнителна информация за дозата.

Наличността на Breyanzi трябва да се потвърди преди започване на схемата на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване.

Трябва да се направи повторна оценка на клиничното състояние на пациентите преди прилагане на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване и Breyanzi, за да се гарантира, че няма причини за отлагане на терапията (вж. точка 4.4).

Предварително лечение (химиотерапия за лимфоцитно изчерпване)

Трябва да се приложи химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, състояща се от циклофосфамид $300 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ и флударабин $30 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$, прилагани интравенозно в продължение на три дни. Вижте кратката характеристика на флударабин и циклофосфамид за информация относно корекция на дозата при бъбречно увреждане.

Breyanzi трябва да се прилага от 2 до 7 дни след завършване на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване.

Ако има забавяне от повече от 2 седмици между завършването на химиотерапията за лимфоцитно изчерпване и инфузията на Breyanzi, тогава пациентът трябва да бъде лекуван отново с химиотерапия за лимфоцитно изчерпване преди получаване на инфузията (вж. точка 4.4).

Премедикация

Препоръчително е да се прилага премедикация с парацетамол и дифенхидрамин (25 до 50 mg интравенозно или перорално) или друг H1-антихистамин да се приложи 30 до 60 минути преди инфузията на Breyanzi, за да се намали рискът от реакции, свързани с инфузията.

Профилактичната употреба на системни кортикостероиди трябва да се избягва, тъй като може да повлияе върху действието на Breyanzi (вж. точка 4.4).

Наблюдение след инфузията

- Пациентите трябва да се наблюдават 2-3 пъти през първата седмица след инфузията за признаци и симптоми на потенциален CRS, неврологични събития и други прояви на токсичност. Лекарите трябва да обмислят хоспитализация при първите признаци или симптоми на CRS и/или неврологични събития.
- Честотата на наблюдение след първата седмица трябва да бъде по преценка на лекаря и трябва да продължи най-малко 4 седмици след инфузията.
- Пациентите трябва да бъдат инструктирани да останат в близост до квалифицирания център за лечение за поне 4 седмици след инфузията.

Специални популации

Пациенти с инфекция с човешки имунодефицитен вирус (HIV), вирус на хепатит В (HBV) и вирус на хепатит С (HVC)

Липсва клиничен опит при пациенти с активна инфекция с HIV, HBV или HCV.

Преди вземането на клетки за производство на продукта трябва да се направи скрининг за HIV, активна инфекция с HBV и активна инфекция с HCV. Материал от левкофереза от пациенти с активна инфекция с HIV или HCV няма да се приема за производство (вж. точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Липсва клиничен опит при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс ≤ 30 ml/min).

Старческа възраст

Не се налага корекция на дозата при пациенти над 65 години.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Breyanzi при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени.

Начин на приложение

Breyanzi е само за интравенозно приложение.

Подготовка на Breyanzi

Преди размразяване на флаконите трябва да се потвърди, че самоличността на пациента съвпада с уникалните данни на пациента върху опаковката на изпращача, външната картонена опаковка и сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC). Общият брой на флаконите, които трябва да се приложат, също трябва да бъде потвърден и със специфичните за пациента данни в информацията върху сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC) (вж. точка 4.4). Веднага трябва да се осъществи контакт с компанията, ако има някакви несъответствия между етикетите и идентификаторите на пациента.

Приложение

- **НЕ** използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.
- Уверете се, че има на разположение тоцилизумаб или подходящи алтернативи в изключителния случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, посочен в каталога за недостиг на лекарства на Европейската агенция по лекарствата, както и оборудване за спешна помощ преди инфузията и по време на периода на възстановяване.
- Уверете се, че самоличността на пациента съвпада с идентификаторите на пациента върху етикетите за спринцовки, предоставени със съответния сертификат за освобождаване за инфузия (RfIC).
- След като компонентите на Breyanzi бъдат изтеглени в спринцовките, приложете възможно най-скоро. Общото време от изваждането за размразяване до приложението на пациента не трябва да надвишава 2 часа.

За подробни указания относно приготвянето, приложението, мерките, които трябва да се вземат в случай на случайна експозиция, и за изхвърлянето на Breyanzi вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Трябва да се вземат предвид противопоказанията за химиотерапия за лимфоцитно изчерпване.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Трябва да се прилагат изискванията за проследимост на лекарствени продукти за модерна терапия на основата на клетки. За да се гарантира проследимост, името на продукта,

партидният номер и името на лекувания пациент трябва да се съхраняват за период от 30 години след датата на изтичане на срока на годност на продукта.

Автоложна употреба

Breyanzi е предназначен единствено за автоложна употреба и при никакви обстоятелства не трябва да се прилага на други пациенти. Breyanzi не трябва да се прилага, ако информацията върху етикетите на продукта и сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC) не съвпада с идентификаторите на пациента.

Причини за отлагане на лечението

Поради рисковете, свързани с лечението с Breyanzi, инфузията трябва да се отложи, ако пациентът има някое от следните състояния:

- Сериозни нежелани събития, които не са отшумели (особено от страна на белите дробове, сърцето или хипотония), в това число след предходни химиотерапии.
- Активни неконтролирани инфекции или възпалителни нарушения
- Активна болест на присадката срещу приемателя (Active graft-versus-host disease, GVHD).

В случай на отлагане на инфузията на Breyanzi вижте точка 4.2.

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани с Breyanzi, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация.

Лимфом на централната нервна система (ЦНС)

Няма опит с употреба на Breyanzi при пациенти с първичен лимфом на ЦНС. Има ограничен клиничен опит от употребата на Breyanzi за вторичен лимфом на ЦНС (вж. точка 5.1).

Предишно лечение с анти-CD19 терапия

Има ограничен клиничен опит с Breyanzi при пациенти с експозиция на предишна CD19-насочена терапия (вж. точка 5.1). Налични са ограничени клинични данни за CD19-отрицателни пациенти, лекувани с Breyanzi. Пациенти с CD19-отрицателен статус при имунохистохимия все още могат да експресират CD19. Трябва да се имат предвид потенциалните рискове и ползи, свързани с лечението на CD19-отрицателни пациенти с Breyanzi.

Синдром на освобождаване на цитокини

CRS, включително летални или животозастрашаващи реакции, може да възникнат след инфузия на Breyanzi. За пациенти, които са получили една предишна линия на терапия за В-едроклетъчен лимфом В (large B-cell lymphoma, LBCL), медианата на времето до началото е 4 дни (диапазон: 1 до 63 дни, като горната граница, дължаща се на начало на CRS, без повишена температура, се съобщава при един пациент). За пациенти, които са получили две или повече предишни линии на терапия за LBCL, медианата на времето до началото е 4 дни (диапазон: 1 до 14 дни). По-малко от половината от всички пациенти, лекувани с Breyanzi, са получили в някаква степен CRS (вж. точка 4.8).

В клинични проучвания високият туморен товар преди инфузията на Breyanzi е свързан с по-висока честота на CRS.

Тоцилизумаб и/или кортикостероид са използвани за овладяване на CRS след инфузия на Breyanzi (вж. точка 4.8).

Наблюдение и овладяване на CRS

CRS трябва да се установи въз основа на клиничната картина. Пациентите трябва да бъдат оценени и лекувани за други причини за повишена температура, хипоксия и хипотония.

Трябва да е налична поне една доза тоцилизумаб на пациент в центъра преди инфузията на Breyanzi. Центърът за лечение трябва да има достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В изключителния случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, посочен в каталога за недостиг на лекарства на Европейската агенция по лекарствата, центърът за лечение трябва да има достъп до подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб. Пациентите трябва да се наблюдават 2-3 пъти през първата седмица след инфузията на Breyanzi в квалифицирания център за лечение за признаци и симптоми на CRS. Честотата на наблюдението след първата седмица трябва да бъде по преценка на лекаря и трябва да продължи най-малко 4 седмици след инфузията. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако се появят признаци или симптоми на CRS в който и да било момент, и да бъдат незабавно лекувани.

При първия признак на CRS трябва да се приложи лечение с поддържащи грижи, тоцилизумаб или тоцилизумаб и кортикостероиди, както е показано в Таблица 1. Breyanzi продължава да се разпространява след приложението на тоцилизумаб и кортикостероиди (вж. точка 5.2).

Сърдечната и другите органни функции на пациентите, които получат CRS, трябва да се наблюдават внимателно до отшумяване на симптомите. При тежък или животозастрашаващ CRS трябва да се обмисли наблюдение и поддържаща терапия на ниво интензивно отделение.

При пациенти с тежък или неповлияващ се от лечение CRS трябва да се обмисли оценка за хемофагоцитна лимфохистиоцитоза/синдром на активиране на макрофагите (haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome, HLH/MAS). Лечението на HLH/MAS трябва да се приложи според насоките на лечебното заведение.

Ако по време на CRS има съмнение за съпътстваща неврологична токсичност, приложете:

- кортикостероиди според по-агресивната интервенция въз основа на степента на CRS и на неврологичната токсичност в Таблицы 1 и 2
- тоцилизумаб според степента на CRS в Таблица 1
- лекарства против гърчове според степента на неврологична токсичност в Таблица 2.

Таблица 1: Определяне на степента на CRS и указания за лечение

Степен на CRS ^a	Тоцилизумаб	Кортикостероиди ^b
Степен 1 Повишена температура	Ако се появи 72 часа или повече след инфузията, лекувайте симптоматично. Ако се появи по-малко от 72 часа след инфузията, обмислете тоцилизумаб 8 mg/kg i.v. в продължение на 1 час (без да се превишават 800 mg).	Ако се появи 72 часа или повече след инфузията, лекувайте симптоматично. Ако се появи по-малко от 72 часа след инфузията, обмислете дексаметазон 10 mg i.v. на всеки 24 часа.

Степен на CRS ^a	Тоцилизумаб	Кортикостероиди ^b
Степен 2 Симптомите изискват и се повлияват от умерена интервенция. Повишена температура, необходимост от кислород под 40% фракция на вдишан кислород (FiO ₂) или хипотония, която се повлиява на течности или ниска доза от един вазопресор, или органна токсичност степен 2.	Приложете тоцилизумаб 8 mg/kg i.v. в продължение на 1 час (без да се превишават 800 mg).	Ако се появи 72 часа или повече след инфузията, обмислете дексаметазон 10 mg i.v. на всеки 12-24 часа. Ако се появи по-малко от 72 часа след инфузията, приложете дексаметазон 10 mg i.v. на всеки 12-24 часа.
	Ако няма подобрение в рамките на 24 часа или има бърза прогресия, повторете тоцилизумаб и повишете дозата и честотата на дексаметазон (10-20 mg i.v. на всеки 6 до 12 часа). Ако няма подобрение или има непрекъсната бърза прогресия, приложете максимална доза дексаметазон, преминете към високодозов метилпреднизолон 2 mg/kg, ако е необходимо. След 2 дози тоцилизумаб обмислете алтернативни имуносупресори. Не превишавайте 3 дози тоцилизумаб за 24 часа или 4 дози общо.	
Степен 3 Симптомите изискват и се повлияват на агресивна интервенция. Повишена температура, необходимост от кислород, по-голяма или равна на 40% FiO ₂ , хипотония, изискваща високи дози или многократно приложение на вазопресори, органна токсичност степен 3 или трансаминалит степен 4.	Съгласно степен 2	Прилагайте дексаметазон 10 mg i.v. на всеки 12 часа.
	Ако няма подобрение в рамките на 24 часа или при бърза прогресия на CRS, увеличете тоцилизумаб и кортикостероидите съгласно степен 2.	
Степен 4 Животозастрашаващи симптоми Необходимост от вентилаторна поддръжка или непрекъсната веновенозна хемодиализа (CVVHD) или органна токсичност степен 4 (с изключение на трансаминалит).	Съгласно степен 2	Прилагайте дексаметазон 20 mg i.v. на всеки 6 часа.
	Ако няма подобрение в рамките на 24 часа или при бърза прогресия на CRS, увеличете тоцилизумаб и кортикостероидите съгласно степен 2.	

^a Lee *et al* 2014.

^b Ако са започнати кортикостероиди, продължете с поне 3 дози или до пълното отзвучаване на симптомите и помислете за постепенно намаляване на кортикостероидите.

Неврологични нежелани реакции

След лечение с Breyanzi има възникнали прояви на неврологична токсичност, включително невротоксичен синдром, свързан с имунни ефекторни клетки (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), които може да са летални или животозастрашаващи, включително едновременно с CRS, след отшумяване на CRS или при липса на CRS. За пациенти, които са получили една предишна линия на терапия за LBCL, медианата на времето до началото на първото събитие е 8 дни (диапазон: 1 до 63 дни), а за пациенти, които са получили две или повече предишни линии на терапия за LBCL, медианата на времето до началото на първото събитие е 9 дни (диапазон: 1 до 66 дни). Най-честите неврологични симптоми включват енцефалопатия, тремор, афазия, делир, замаяност и главоболие (вж. точка 4.8).

Наблюдение и овладяване на неврологична токсичност

Пациентите трябва да се наблюдават 2-3 пъти през първата седмица след инфузията в квалифицирания център за лечение за признаци и симптоми на неврологична токсичност. Честотата на наблюдение след първата седмица трябва да бъде по преценка на лекаря и трябва да продължи най-малко 4 седмици след инфузията. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако се появят признаци и симптоми на неврологична токсичност в който и да било момент, и да бъдат незабавно лекувани.

Ако има съмнение за неврологична токсичност, тя трябва да бъде овладяна според препоръките в Таблица 2. Трябва да се изключат други причини за неврологични симптоми, включително съдови събития. При тежки или животозастрашаващи прояви на неврологична токсичност трябва да се осигури поддържаща терапия в интензивно отделение.

Ако по време на неврологична токсичност има съмнение за съпътстващ CRS, прилагайте:

- кортикостероиди според по-агресивната интервенция въз основа на степента на CRS и на неврологичната токсичност в Таблицы 1 и 2.
- тоцилизумаб според степента на CRS в Таблица 1.
- лекарства против гърчове според степента на неврологична токсичност в Таблица 2.

Таблица 2: Определяне на степента на неврологична токсичност, включително ICANS, и указания за лечение

Степен на неврологична токсичност, включително наблюдавани симптоми ^a	Кортикостероиди и противогърчово лекарство
Степен 1* Лека или асимптоматична. или Скор по ICE 7-9 ^b или Потиснато ниво на съзнание ^b : събужда се спонтанно.	Започнете неседативни противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. Ако началото е 72 часа или повече след инфузията, наблюдавайте. Ако началото е по-малко от 72 часа след инфузията, дексаметазон 10 mg i.v. на всеки 12 до 24 часа за 2-3 дни.
Степен 2* Умерена. или Скор по ICE 3-6 ^b или Потиснато ниво на съзнание ^b : събужда се при гласово повикване.	Започнете неседативни противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. Дексаметазон 10 mg i.v. на всеки 12 часа за 2-3 дни или по-продължително при персистиращи симптоми. Обмислете постепенно намаляване за обща кортикостероидна експозиция над 3 дни. Ако няма подобрение след 24 часа или има влошаване на неврологичната токсичност, повишете дозата и/или честотата на дексаметазон до максимум 20 mg i.v. на всеки 6 часа. Ако не настъпи подобрение след още 24 часа, ако възникнат бързо прогресиращи симптоми или животозастрашаващи усложнения, дайте метилпреднизолон (2 mg/kg натоварваща доза, последвана от 2 mg/kg, разделена на 4 пъти на ден; намалявайте постепенно в рамките на 7 дни).

Степен на неврологична токсичност, включително наблюдавани симптоми ^a	Кортикостероиди и противогърчово лекарство
Степен 3* Тежка или медицински значима, но не непосредствено животозастрашаваща; хоспитализация или удължаването ѝ; инвалидизираща. или Скор по ICE 0-2^b <i>ако скорът по ICE е 0, но пациентът може да бъде събуден (напр. събужда се с глобална афазия) и може да направи оценката.</i> или Потиснато ниво на съзнание^b: събужда се само при тактилен стимул, Или гърчове^b, или: • някакъв клиничен гърч, фокален или генерализиран, който отзвучава бързо, или • неконвулсивни гърчове, наблюдавани при ЕЕГ, които отзвучават при интервенция, Или повишено ВЧН^b: фокален/локален оток при образна диагностика с неврологична насоченост.	Започнете неседативни противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. Дексаметазон 10 до 20 mg i.v. на всеки 8 до 12 часа. Кортикостероиди не се препоръчват при изолирано главоболие степен 3. Ако няма подобрение след 24 часа или има влошаване на неврологичната токсичност, преминете към метилпреднизолон (доза и честота съгласно степен 2). Ако има съмнение за мозъчен оток, обмислете хипервентилация и хиперосмоларна терапия. Прилагайте метилпреднизолон във висока доза (1-2 g, повтаряйте на всеки 24 часа, ако има нужда; намалявайте постепенно според клиничните показания) и циклофосфамид 1,5 g/m².

Степен на неврологична токсичност, включително наблюдавани симптоми ^a	Кортикостероиди и противогърчово лекарство
Степен 4* Животозастрашаваща. или Скор по ICE^б 0 или Потиснатото ниво на съзнание^в, или: • пациентът не реагира или е необходимо енергично или многократно тактилно стимулиране за събуждане, или • ступор или кома, Или гърчове^в, или: • животозастрашаващ продължителен гърч (> 5 min), или • повтарящи се клинично проявен, или на ЕЕГ, или електрически гърчове без връщане на изходното ниво между тях, Или двигателни находки^в: • дълбока фокална двигателна слабост, като хемипареза или парапареза, Или повишено ВЧН/церебрален оток^в с признаци/симптоми, като: • дифузен церебрален оток при неврологично образно изследване, или • поза на декортикация или децеребрация, или • парализа на черепен нерв VI, или • папиледема, или • триада на Cushing.	Започнете неседативни противогърчови лекарства (напр. леветирацетам) за профилактика на гърчове. Дексаметазон 20 mg i.v. на всеки 6 часа. Ако няма подобрение след 24 часа или има влошаване на неврологичната токсичност, преминете към метилпреднизолон (доза и честота съгласно степен 2). Ако има съмнение за мозъчен оток, обмислете хипервентилация и хиперосмоларна терапия. Прилагайте метилпреднизолон във висока доза (1-2 g, повтаряйте на всеки 24 часа, ако има нужда; намалявайте постепенно според клиничните показания) и циклофосфамид 1,5 g/m².

ЕЕГ = електроенцефалограма; ICE = енцефалопатия, свързана с имунни ефекторни клетки; ВЧН = вътречерепно налягане

* Определяне на степента по NCI CTCAE или ASTCT/ICANS

^a Лечението се определя от най-тежкото събитие, на което не може да се припише никаква друга причина.

^б Ако пациентът може да бъде събуден и може да направи оценката по ICE, оценете: ориентация (ориентиран по отношение на година, месец, град, болница = 4 точки); именуване (имената на 3 предмета, напр. посочва към часовник, химикалка, копче = 3 точки); изпълнява команди (напр. „покажете ми 2 пръста“ или „затворете си очите и си покажете езика“ = 1 точка); писане (възможност да напише стандартно изречение = 1 точка); и внимание (обратно броене от 100 по десетици = 1 точка). Ако пациентът не може да бъде събуден и не може да направи оценката по ICE (ICANS степен 4) = 0 точки.

^в Не може да се припише на друга причина.

Инфекции и фебрилна неутропения

Breyanzi не трябва да се прилага при пациенти с клинично значима активна инфекция или възпалително заболяване. Тежки инфекции, включително животозастрашаващи или летални инфекции, са възникнали при пациенти след получаване на този лекарствен продукт (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за признаци и симптоми на инфекция преди и след приложението и да се лекуват съответно. Трябва да се приложат профилактични антимикробни средства в съответствие със стандартните насоки на лечебното заведение.

При пациенти след лечение с Breyanzi е наблюдавана фебрилна неутропения (вж. точка 4.8), която може да възникне едновременно с CRS. В случай на фебрилна неутропения трябва да се

направи оценка за инфекция и да се лекува с широкоспектърни антибиотици, течности и други поддържащи грижи според медицинските показания.

Пациентите, лекувани с Breyanzi, може да са изложени на повишен риск от тежки/с летален изход инфекции с COVID-19. Пациентите трябва да бъдат съветвани относно значението на превантивните мерки.

Вирусна реактивация

Вирусна реактивация (напр. HBV, човешки херпесен вирус тип 6 [HHV-6]) може да възникне при имunosупресирани пациенти.

Проявите на вирусна реактивация може да усложнят и забавят диагностицирането и правилното лечение на нежелани реакции, свързани с CAR T-клетките. Трябва да се направят правилни диагностични оценки, за да се помогне за разграничаването на тези прояви от нежеланите реакции, свързани с CAR T-клетките.

При пациенти, лекувани с лекарствени продукти, насочени срещу В-клетките, може да се получи реактивация на HBV, която в някои случаи води до фулминантен хепатит, чернодробна недостатъчност и смърт. За пациенти с минала анамнеза за HBV се препоръчва профилактична антивирусна супресивна терапия, за да се предотврати реактивацията на HBV по време на и след терапията с Breyanzi (вж. точка 5.1).

Серологични изследвания

Преди вземането на клетки за производство на продукта трябва да се направи скрининг за HBV, HCV и HIV (вж. точка 4.2).

Продължителни цитопении

При пациентите може да се проявят цитопении за няколко седмици след химиотерапия за лимфоцитно изчерпване и Breyanzi (вж. точка 4.8). Броят на кръвните клетки трябва да се наблюдава преди и след приложение на Breyanzi. Продължителните цитопении трябва да се овладяват в съответствие с клиничните насоки.

Хипогамаглобулинемия

При пациентите, получаващи лечение с Breyanzi, може да възникне В-клетъчна аплазия, водеща до хипогамаглобулинемия. Много често се наблюдава хипогамаглобулинемия при пациенти, лекувани с Breyanzi (вж. точка 4.8). Нивата на имуноглобулин трябва да се наблюдават след лечение и да се контролират според клиничните насоки, включително чрез противоинфекционни предпазни мерки, антибиотична профилактика и/или имуноглобулинова заместителна терапия.

Вторични злокачествени образувания, включително от Т-клетъчен произход

Пациентите, лекувани с Breyanzi, може да развият вторични злокачествени образувания. След лечение на хематологични злокачествени заболявания с BCMA– или CD19–насочена CAR T-клетъчна терапия, включително Breyanzi, е съобщено за развитие на злокачествени заболявания, свързани с Т-клетките. Злокачествени заболявания, свързани с Т-клетките, включително CAR-положителни злокачествени заболявания, са съобщавани в рамките на седмици и до няколко години след приложение на CD19– или BCMA–насочена CAR T-клетъчна терапия. Налице са случаи с летален изход. Пациентите трябва да се наблюдават пожизнено за вторични злокачествени образувания. В случай на възникване на вторично злокачествено образувание от Т-клетъчен произход се свържете с компанията, за да получите инструкции за вземане на туморни проби за анализ.

Тумор-лизис синдром (TLS)

При пациенти, лекувани с CAR-T терапии, може да се появи TLS. За да се сведе до минимум рискът от TLS, пациентите с повишена пикочна киселина или висок туморен товар трябва да получават алопуринол или алтернативна профилактика преди инфузията на Breyanzi. Признаците и симптомите на TLS трябва да се наблюдават и лекуват в съответствие с клиничните насоки.

Реакции на свръхчувствителност

Възможна е поява на алергични реакции при инфузия на Breyanzi. Сериозните реакции на свръхчувствителност, в това число анафилаксия, може да се дължат на диметилсулфоксид.

Трансмисия на инфекциозен агент

Въпреки че Breyanzi е тестван за стерилност и микоплазма, съществува риск от трансмисия на инфекциозни агенти. Поради това медицинските специалисти, които прилагат Breyanzi, трябва да наблюдават пациентите за признаци и симптоми на инфекции след лечението и при необходимост да ги лекуват по подходящ начин.

Повлияване на резултати от вирусологични тестове

Поради ограничени на брой и къси участъци с идентична генетична информация при лентивирусния вектор, използван за създаване на Breyanzi, и HIV, някои тестове за HIV, базирани на нуклеинова киселина (NAT), може да дадат фалшиво положителен резултат.

Предишна трансплантация на стволови клетки (GVHD)

Не се препоръчва пациенти, на които е направена алогенна трансплантация на стволови клетки и които страдат от активна остра или хронична GVHD, да получават лечение поради потенциалния риск Breyanzi да влоши GVHD.

Дългосрочно проследяване

Очаква се пациентите да бъдат включени в регистър и ще бъдат проследявани в този регистър, за да се разбере по-добре дългосрочната безопасност и ефикасност на Breyanzi.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 12,5 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 0,6% от препоръчителния максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен на СЗО.

Този лекарствен продукт съдържа 0,2 mmol (или 6,5 mg) калий на флакон. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалена функция на бъбреците или при пациенти на диета с контролиран прием на калий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията при хора.

Моноклонални антитела, насочени срещу рецептора на епидермалния растежен фактор (анти-EGFR моноклонални антитела)

Дългосрочната устойчивост на CAR T-клетките може да се повлияе от последващото използване на анти-EGFR моноклонални антитела, но е налична ограничена информация за клиничната употреба на анти-EGFR моноклонални антитела при пациентите, лекувани с Breyanzi.

Живи ваксини

Безопасността на имунизацията с живи вирусни ваксини по време на или след лечение с Breyanzi не е проучена. Като предпазна мярка ваксинация с живи ваксини не се препоръчва поне 6 седмици преди започване на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, по време на лечението с Breyanzi и в периода до имунно възстановяване след лечението.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Статусът по отношение на бременност при жените с детероден потенциал трябва да бъде потвърден с тест за бременност преди започването на лечение с Breyanzi.

Вижте кратката характеристика на флударабин и циклофосфамид за информация относно нуждата от ефективна контрацепция при пациенти, които получават химиотерапия за лимфоцитно изчерпване.

Няма достатъчно данни за експозицията, за да се даде препоръка относно продължителността на контрацепцията след лечение с Breyanzi.

Бременност

Липсват данни от употребата на лизокабтаген маралевцел при бременни жени. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при животни за оценка дали той може да причини фетално увреждане, когато се прилага на бременна жена (вж. точка 5.3).

Не е известно дали лизокабтаген маралевцел има потенциала да се предава на фетуса. Въз основа на механизма на действие, ако трансдуцираните клетки преминат през плацентата, те може да предизвикат фетална токсичност, включително В-клетъчна лимфоцитопения. Следователно Breyanzi не се препоръчва по време на бременност или при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Бременните жени трябва да бъдат уведомени за потенциалните рискове за фетуса. Бременност след терапия с Breyanzi трябва да се обсъди с лекуващия лекар.

Трябва да се обмисли оценка на нивата на имуноглобулин и В-клетките при новородени от майки, лекувани с Breyanzi.

Кърмене

Не е известно дали лизокабтаген маралевцел се екскретира в кърмата или преминава в кърмачето. Кърмачките трябва да бъдат уведомени за потенциалния риск за кърмачето.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на лизокабтаген маралевцел върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Breyanzi повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Поради потенциала за неврологични събития, включително промяна на психичния статус или гърчове при Breyanzi, пациентите, получаващи Breyanzi, трябва да се въздържат от шофиране или работа с тежки или потенциално опасни машини в продължение на поне 8 седмици след инфузия на Breyanzi.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Пациенти, които са получили една предишна линия на терапия за LBCL

Нежеланите реакции, описани в тази точка, са описани при 177 пациенти, на които е приложена инфузия с Breyanzi, в 3 сборни проучвания TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] и TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, кохорта 2].

Най-честите нежелани реакции от всяка степен са неутропения (71%), анемия (45%), CRS (45%) и тромбоцитопения (43%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са CRS (12%), неутропения (3%), бактериални инфекциозни заболявания (3%), инфекция с неуточнен патоген (3%), тромбоцитопения (2%), фебрилна неутропения (2%), пирексия (2%), афазия (2%), главоболие (2%), състояние на обърканост (2%), белодробна емболия (2%), анемия (1%), кръвоизлив в горната част на стомашно-чревния тракт (1%) и тремор (1%).

Най-честите нежелани реакции степен 3 или по-висока включват неутропения (68%), тромбоцитопения (33%), анемия (31%), лимфопения (17%), левкопения (17%), фебрилна неутропения (5%) и бактериални инфекции (5%).

Пациенти, които са получили две или повече предишни линии на терапия за LBCL

Нежеланите реакции в тази точка са описани при 384 пациенти, на които е приложена инфузия с Breyanzi, в 4 сборни проучвания (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, кохорта 1, 3 и 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] и OUTREACH [017007]).

Най-честите нежелани реакции от всяка степен са неутропения (68%), анемия (45%), CRS (38%), умора (37%) и тромбоцитопения (36%).

Най-честите сериозни нежелани реакции са CRS (18%), инфекции с неуточнен патоген (6%), пирексия (4%), енцефалопатия (4%), фебрилна неутропения (4%), неутропения (3%), тромбоцитопения (3%), афазия (3%), бактериални инфекции (3%), тремор (3%), състояние на обърканост (3%), анемия (2%) и хипотония (2%).

Най-честите нежелани реакции от степен 3 или по-висока включват неутропения (64%), анемия (34%), тромбоцитопения (29%), левкопения (25%), лимфопения (9%), инфекция с неуточнен патоген (8%) и фебрилна неутропения (8%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Честотата на нежеланите реакции се основава на обобщени данни от 6 проучвания (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, кохорта 1, 2, 3 и 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] и OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003] и PILOT [017006]) при 561 възрастни пациенти и от постмаркетингови съобщения, в дозовия диапазон от 44-120 x 10⁶ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки, с рецидивиращ или рефрактерен LBCL, дефиниран като DLBCL, HGBCL, PMBCL и FL3B, които са получили доза лизокабтаген маралевцел. Честотата на нежеланите реакции от клиничните проучвания се основава на честотата на нежелани събития по всякаква причина, като част от събитията, свързани с дадена нежелана реакция, може да имат други причини.

Съобщените нежелани реакции са представени по-долу. Тези реакции са изброени по системо-органен клас съгласно MedDRA и по честота. Честотата се определя, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране

по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3: Нежелани лекарствени реакции, установени с Breyanzi

Системо-органен клас (СОК)	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации ^a	Много чести	Инфекции – неуточнен патоген Бактериални инфекциозни заболяване
	Чести	Вирусни инфекциозни заболяване Гъбични инфекциозни заболяване
Неоплазми — доброкачествени, злокачествени и с неопределен характер (вкл. кисти и полипи)	Нечести	Вторично злокачествено заболяване от Т-клетъчен произход
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Неутропения Анемия Тромбоцитопения Левкопения Лимфопения
	Чести	Фебрилна неутропения Хипофибриногенемия
	Нечести	Панцитопения
Нарушения на имунната система	Много чести	Синдром на освобождаване на цитокини Хипогамаглобулинемия
	Нечести	Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хипофосфатемия
	Нечести	Тумор-лизис синдром
Психични нарушения	Много чести	Безсъние
	Чести	Делир ^b Тревожност
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие ^b Енцефалопатия ^г Замаяност ^д Тремор ^е
	Чести	Афазия ^ж Периферна невропатия ^з Нарушение на зрението ^й Атаксия ^и Нарушение на вкуса ^к Малкомозъчен синдром ^л Цереброваскуларно нарушение ^м Гърч ^и
	Нечести	Лицева парализа Мозъчен едем
	С неизвестна честота	Невротоксичен синдром, свързан с имунни ефекторни клетки [*]
	С неизвестна честота	Невротоксичен синдром, свързан с имунни ефекторни клетки [*]
Сърдечни нарушения	Много чести	Тахикардия
	Чести	Аритмия ^o
	Нечести	Кардиомиопатия
Съдови нарушения	Много чести	Хипотония
	Чести	Хипертония Тромбоза ^п

Системо-органен клас (СОК)	Честота	Нежелана реакция
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Кашлица Диспнея ^p
	Чести	Плеврален излив Хипоксия
	Нечести	Белодробен едем
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене Диария Запек Коремна болка Повръщане
	Чести	Стомашно-чревен кръвоизлив ^c
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Остро бъбречно увреждане ^t
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора Пирексия Едем ^y
	Чести	Втрисане
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Реакция, свързана с инфузията

* Събитието не е систематично събирано в клинични изпитвания.

^a Инфекции и инфестации са групирани по групови термини на високо ниво на MedDRA

^b Делир включва възбуда, делир, делюзия, дезориентация, халюцинация, визуална халюцинация, раздразнителност, безпокойство

^p Главоболие включва главоболие, мигрена, мигрена с аура, синусово главоболие

^t Енцефалопатия включва амнезия, когнитивно нарушение, състояние на обърканост, нарушение, свързано с деперсонализация/дереализация, потиснато ниво на съзнание, нарушение на вниманието, енцефалопатия, плосък афект, летаргия, левкоенцефалопатия, загуба на съзнание, нарушение на паметта, психично нарушение, промени в психичното състояние, параноя, сънливост, ступор

^d Замайност включва замайност, постурална замайност, пресинкоп, синкоп

^e Тремор включва есенциален тремор, интенционален тремор, тремор в покой, тремор

^ж Афазия включва афазия, дезорганизирана реч, дизартрия, дисфония, забавена реч

^з Периферна невропатия включва демиелизираща полиневропатия, хиперестезия, хипоестезия, хипорефлексия, периферна невропатия, парестезия, периферна двигателна невропатия, периферна сензорна невропатия, сетивна загуба

^и Нарушение на зрението включва слепота, едностранна слепота, парализа на погледа, мидриаза, нистагъм, замъглено зрение, дефект на зрителното поле, зрително увреждане

^и Атаксия включва атаксия, нарушение на походката

^к Нарушение на вкуса включва дизгеузия, нарушение на вкуса

^л Малкомоъзъчен синдром включва нарушение на равновесието, дисдиадохокinesis, дискинезия, дисметрия, нарушена координация око-ръка

^м Цереброваскуларно нарушение включва мозъчен инфаркт, церебрална венозна тромбоза, вътречерепен кръвоизлив, преходна исхемична атака

^н Гърч включва гърч, епилептичен статус

^о Аритмия включва аритмия, предсърдно мъждене, пълен атриовентрикуларен блок, атриовентрикуларен блок втора степен, суправентрикуларна тахикардия, вентрикуларна тахикардия

^п Тромбоза включва дълбока венозна тромбоза, емболия, венозна емболия, белодробна емболия, тромбоза, тромбоза на вена кава, венозна тромбоза, венозна тромбоза на крайник

^p Диспнея включва остра дихателна недостатъчност, диспнея, диспнея при усилие, дихателна недостатъчност

^c Стомашно-чревен кръвоизлив включва стомашен кръвоизлив, кръвоизлив от стомашна язва, стомашно-чревен кръвоизлив, хематохезия, кръвоизлив в долната част на стомашно-чревния тракт, мелена, ректален кръвоизлив, кръвоизлив в горната част на стомашно-чревния тракт

^t Остро бъбречно увреждане включва остро увреждане на бъбреците, повишен креатинин в кръвта, намалена скорост на гломерулна филтрация, бъбречна недостатъчност, бъбречно увреждане, бъбречна травма

^y Едем включва генерализиран едем, локализиран едем, едем, генитален едем, периферен едем, периферен оток, оток на скротума, подуване.

Описание на избрани нежелани реакции

Синдром на освобождаване на цитокини

За пациенти, които са получили една предишна линия на терапия за LBCL, CRS възниква при 45% от пациентите, 1% от които са получили CRS степен 3 (без събития с летален изход). Медианата на времето до началото е 4 дни (диапазон: 1 до 63 дни, като горната граница, дължаща се на начало на CRS, без повишена температура, се съобщава при един пациент), а медианата на продължителността на CRS е 4 дни (диапазон: 1 до 16 дни).

Най-честите прояви на CRS включват пирексия (44%), хипотония (12%), втрисане (5%), хипоксия (5%), тахикардия (4%), главоболие (3%) и умора (2%).

В клиничните проучвания 42 от 177 (24%) пациенти получават тоцилизумаб и/или кортикостероид за CRS след инфузия на Breyanzi. Осемнадесет (10%) пациенти получават само тоцилизумаб, 24 (14%) пациенти получават тоцилизумаб и кортикостероид и нито един пациент не получава само кортикостероиди.

За пациенти, които са получили две или повече предишни линии на терапия за LBCL, CRS е възникнал при 38% от пациентите, 2% от които са имали степен 3 или 4 (тежък или животозастрашаващ) CRS. Няма събития с летален изход. Сред пациентите, починали след получаване на Breyanzi, 4 са имали продължаващи CRS събития по време на смъртта. Медианата на времето до възникване е 4 дни (диапазон: 1 до 14 дни), а медианата на продължителността е 5 дни (диапазон: 1 до 17 дни).

Най-честите прояви на CRS включват пирексия (38%), хипотония (18%), тахикардия (13%), втрисане (9%) и хипоксия (8%).

В клинични проучвания 74 от 384 (19%) пациенти получават тоцилизумаб и/или кортикостероид за CRS след инфузия на Breyanzi. Тридесет и седем пациенти (10%) получават само тоцилизумаб, 29 (8%) получават тоцилизумаб и кортикостероид, а 8 (2%) получават само кортикостероиди. Вижте точка 4.4 за насоки за наблюдение и лечение.

Неврологични нежелани реакции

За пациенти, които са получили една предишна линия на терапия за LBCL, неврологична токсичност, свързана с CAR T-клетките по оценка на изследователя възниква при 18% от пациентите, получаващи Breyanzi, включително степен 3 при 5% от пациентите (без събития с летален изход). Медианата на времето до възникване на първото събитие е 8 дни (диапазон: 1 до 63 дни); 97% от всички прояви на неврологична токсичност настъпват през първите 8 седмици след инфузията на Breyanzi. Медианата на продължителността на проявите на неврологична токсичност е 6 дни (диапазон: 1 до 89 дни).

Най-честите прояви на неврологична токсичност включват енцефалопатия (10%), тремор (8%), афазия (5%), замаяност (2%) и главоболие (1%).

За пациенти, които са получили две или повече предишни линии на терапия за LBCL неврологична токсичност, свързана с CAR T-клетките, по оценка на изследователя възниква при 26% от пациентите, получаващи Breyanzi, включително степен 3 или 4 при 10% от пациентите (без събития с летален изход). Медианата на времето до възникване на първото събитие е 9 дни (диапазон: 1 до 66 дни), 99% от всички прояви на неврологична токсичност настъпват през първите 8 седмици след инфузията на Breyanzi. Медианата на продължителността на проявите на неврологична токсичност е 10 дни (диапазон: 1 до 84 дни).

Най-честите прояви на неврологична токсичност включват енцефалопатия (18%), тремор (9%), афазия (8%), делир (7%), главоболие (4%), атаксия (3%) и замаяност (3%). Гърчове (2%) и мозъчен оток (0,3%) също възникват при пациенти, лекувани с Breyanzi. Вижте точка 4.4 за насоки за наблюдение и лечение на неврологична токсичност.

В постмаркетингови условия са получени съобщения за събития на ICANS с летален изход.

Фебрилна неутропения и инфекции

Фебрилна неутропения е наблюдавана след получаване на Breyanzi при 7% от пациентите, които са получили една предишна линия на терапия за LBCL, и след получаване на Breyanzi при 9% от пациентите, които са получили две или повече предишни линии на терапия.

При пациентите, които са получили една предишна линия на терапия за LBCL, инфекции (всички степени) възникват при 25% от пациентите. Инфекции степен 3 или по-висока възникват при 10% от пациентите. Инфекции степен 3 или по-висока с неуточнен патоген възникват при 3% от пациентите, бактериални инфекции възникват при 5%, а вирусни и гъбични инфекции възникват съответно при 2% и при нито един пациент.

При пациентите, които са получили две или повече предишни линии на терапия за LBCL, инфекции (всички степени) възникват при 38% от пациентите. Инфекции от степен 3 или по-висока степен възникват при 12% от пациентите. Инфекции от степен 3 или по-висока степен с неуточнен патоген възникват при 8% от пациентите, бактериални инфекции възникват при 4% от пациентите, вирусни и гъбични инфекции възникват при 1% от пациентите.

Опортюнистични инфекции (всички степени) са наблюдавани при 2% от всичките 177 пациенти, лекувани с Breyanzi, които са получили една предишна линия на терапия за LBCL, като опортюнистични инфекции степен 3 или по-висока възникват при 1% от пациентите. Опортюнистични инфекции (всички степени) се наблюдават при 3% от 384-те пациенти, лекувани с Breyanzi, които са получили две или повече предишни линии на терапия за LBCL, като опортюнистични инфекции степен 3 или по-висока възникват при 1% от пациентите.

Не се съобщават инфекции с летален изход сред 177-те пациенти, лекувани с Breyanzi, които са получили една предишна линия на терапия за LBCL. Съобщава се за четири случая на летални инфекции при 384-те пациенти, лекувани с Breyanzi, които са получили две или повече предишни линии на терапия за LBCL в сборните проучвания при LBCL. От тях 1 се съобщава като опортюнистична инфекция с летален изход. Вижте точка 4.4 за насоки за наблюдение и лечение.

Продължителни цитопении

При пациентите, които са получили една предишна линия на терапия за LBCL, цитопении степен 3 или по-висока, съществуващи на ден 35 след приложението на Breyanzi, възникват при 35% от пациентите и включват тромбоцитопения (28%), неутропения (26%) и анемия (9%).

От всичките 177 пациенти, лекувани в TRANSFORM, PILOT и TRANSCEND WORLD (кохорта 2), които на ден 35 имат лабораторни находки за тромбоцитопения степен 3-4 (n = 50), неутропения степен 3-4 (n = 26) или анемия степен 3-4 (n = 15), за които има лабораторни резултати за проследяване за цитопения, медианата на времето (мин., макс.) до отзвучаване (цитопения с възстановяване до степен 2 или по-малка) е както следва, в дни: тромбоцитопения 31 дни (4; 309); неутропения 31 дни (17; 339) и анемия 22 дни (4; 64).

За пациенти, които са получили две или повече предишни линии на терапия за LBCL, цитопении степен 3 или по-висока, съществуващи на ден 29 след приложението на Breyanzi, се наблюдават при 38% от пациентите и включват тромбоцитопения (31%), неутропения (21%) и анемия (7%). Вижте точка 4.4 за насоки за наблюдение и лечение.

От всичките 384 пациенти, лекувани в TRANSCEND, TRANSCEND WORLD (кохорта 1, 3 и 7), PLATFORM и OUTREACH при тези с лабораторни находки тромбоцитопения степен 3-4 (n = 117), неутропения степен 3-4 (n = 80) или анемия степен 3-4 (n = 27) в Ден 29, за които има лабораторни резултати за проследяване на цитопенията, медианата на времето (мин., макс.) до

отзвучаване (цитопения с възстановяване до степен 2 или по-малка) е както следва, в дни: тромбоцитопения 30 дни (2; 329), неутропения 29 дни (3; 337) и анемия 15 дни (3; 78).

Хипогамаглобулинемия

При пациентите, които са получили една предишна линия на терапия за LBCL, нежеланото събитие хипогамаглобулинемия възниква при 7% от пациентите. При пациентите, които са получили две или повече предишни линии на терапия за LBCL, нежеланото събитие хипогамаглобулинемия възниква при 11% от пациентите. Вижте точка 4.4 за насоки за наблюдение и лечение.

Имуногенност

Breyanzi има потенциал да индуцира антилекарствени антитела. Хуморалната имуногенност на Breyanzi е измерена чрез определяне на анти-CAR антитела преди и след приложението. При пациентите, които са получили една предишна линия на терапия за LBCL (TRANSFORM, PILOT и TRANSCEND WORLD, кохорта 2), вече съществуващи антилекарствени антитела (anti-therapeutic antibodies, ATA) са открити при 0,6% (1/169) от пациентите, а индуцирани от лечението ATA са открити при 4% (7/168) от пациентите. В сборните проучвания при пациенти, които са получили две или повече предишни линии на терапия за LBCL (TRANSCEND и TRANSCEND WORLD, кохорти 1 и 3), вече съществуващи антилекарствени антитела (ATA) са открити при 9% (29/309) от пациентите, а индуцирани или увеличени от лечението ATA са открити при 16% (48/304) от пациентите. Връзките между ATA статуса и ефикасността, безопасността или фармакокинетиката не са убедителни поради ограничения брой пациенти с ATA.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Липсват данни от клинични проучвания за предозиране на Breyanzi.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код: L01XL08

Механизъм на действие

Breyanzi е CD19-насочена генетично модифицирана автоложна клетъчна имунотерапия, прилагана като определен състав за намаляване на вариабилността на дозата CD8⁺ и CD4⁺ Т-клетки. CAR се състои от получен от мише FMC63 моноклонално антитяло едноверижен вариабилен фрагмент (scFv), IgG4 hinge регион, CD28 трансмембранен домейн, 4-1BB (CD137) костимулаторен домейн и CD3 зета сигнален домейн. CD3 зета сигнализирането е критично за започване на активирането на Т-клетките и антитуморната активност, докато 4-1BB (CD137) сигнализирането подобрява разпространението и устойчивостта на Breyanzi (вж. също точка 5.2).

CAR свързването с CD19, експресиран върху клетъчната повърхност на тумора и нормалните В-клетки, индуцира активиране и пролиферация на CAR Т-клетки, освобождаване на провъзпалителни цитокини и цитотоксично убиване на целевите клетки.

Клинична ефикасност и безопасност

TRANSFORM

Ефикасността и безопасността на Breyanzi са сравнени със стандартните грижи (standard of care, SOC) в едно рандомизирано, открито, с паралелни групи, многоцентрово, фаза 3 проучване, TRANSFORM (BCM-003) при възрастни пациенти с В-едроклетъчен неходжкинов лимфом първично рефрактерен до или рецидивирал в рамките на 12 месеца от първоначалната терапия, които са кандидати за трансплантация на хематопоеични стволови клетки (HSCT). SOC се състоят от спасителна имунохимиотерапия, последвана от високодозова химиотерапия (high dose chemotherapy, HDCT) и автоложна HSCT. Проучването включва пациенти с дифузен В-едроклетъчен лимфом (DLBCL), който не е определен по друг начин (not otherwise specified, NOS), *de novo* или трансформиран индолентен NHL, високо малигнен (висок грейд) В-клетъчен лимфом с MYC и BCL2 и/или BCL6 пренареждания с хистология на DLBCL (двойно/тройно „ударен“ лимфом [DHL/THL]), първичен медиастинален В-едроклетъчен лимфом (PMBCL), Т-клетъчен/богат на хистоцити В-едроклетъчен лимфом (THRBCL) или фоликулярен лимфом грейд 3В (FL3В), според класификацията на СЗО 2016. Проучването включва пациенти с функционален статус по ECOG ≤ 1 , а пациенти с вторичен лимфом на ЦНС не е било възможно да бъдат включени в проучване BCM-003, ако съотношението полза/риск за отделния пациент се смята за положително от изследователя.

Подбрани са критерии за включване и изключване, така че да се осигури адекватно функциониране на органите, и кръвна картина за HSCT. От проучването са изключени пациенти с креатининов клирънс под 45 ml/min, аланин аминотрансфераза (ALT) > 5 пъти горната граница на нормата (upper limit of normal, ULN) или фракция на изтласкване на лявата камера (left ventricular ejection fraction, LVEF) $< 40\%$ и абсолютен брой неутрофили (absolute neutrophil count, ANC) $< 1,0 \times 10^9$ клетки/l и тромбоцити $< 50 \times 10^9$ клетки/l без засягане на костния мозък.

Пациентите са рандомизирани 1:1 да получават Breyanzi или SOC. Рандомизацията е стратифицирана по отговора към първата линия на терапия и вторичния коригиран спрямо възрастта международен прогностичен индекс (secondary age adjusted international prognostic index, sAAPI) (0 до 1 спрямо 2 до 3). Пациентите, рандомизирани на Breyanzi, е трябвало да получават химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, състояща се от флударабин 30 mg/m²/ден и циклофосфамид 300 mg/m²/ден едновременно в продължение на 3 дни, последвано от инфузия на Breyanzi 2 до 7 дни след завършване на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване.

В рамото на Breyanzi свързваща (bridging) химиотерапия се допуска между аферезата и началото на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване с 1 цикъл имунохимиотерапия (т.е. ритуксимаб, дексаметазон, цитарабин и цисплатин [R-DHAP], ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин и етопозид [R-ICE], или ритуксимаб, гемцитабин, дексаметазон и цисплатин [R-GDP]). Всички пациенти, рандомизирани в рамото на SOC, е трябвало да получат 3 цикъла спасителна имунохимиотерапия (т.е. R-DHAP, R-ICE или R-GDP). Получилите отговор пациенти (пълнен отговор – complete response [CR]) и частичен отговор – partial response [PR]) след 3 цикъла продължават с HDCT и автоложна HSCT. Пациентите, получаващи лечение SOC, имат възможност да получават Breyanzi, ако нямат CR или PR след 3 цикъла спасителна имунохимиотерапия или имат, в който и да е момент, прогресия на заболяването или ако пациентът трябва да започне ново лечение поради опасения относно ефикасността.

От 92 пациенти, рандомизирани на Breyanzi, 58 (63%) получават противоракова терапия за контрол на заболяването (свързваща (bridging) терапия), 89 (97%) получават Breyanzi, а 1 (1%) пациент получава продукт, неотговарящ на спецификациите. Двама пациенти не получават Breyanzi. От тези 2 (2%) пациенти 1 (1%) не получава Breyanzi поради производствен проблем, а 1 (1%) пациент оттегля съгласието си преди лечението. Медианата на дозата Breyanzi е 99,9 ×

10⁶ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (диапазон: 97-103 × 10⁶ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки).

От 92 пациенти, рандомизирани на SOC, 91 (99%) пациенти започват лечението. Един (1%) пациент оттегля съгласието си преди започване на лечението. Четиридесет и три (47%) пациенти завършват имунохимиотерапия, HDCT и HSCT лечение. Петдесет и осем (63%) пациенти продължават и получават Breyanzi след неуспех на лечението със SOC.

Анализите за ефикасност се основават на анализите на групата ITT (n=184), която е дефинирана като всички пациенти, рандомизирани в рамо за лечение.

Медианата на времето от левкофереза до наличност на продукта е 26 дни (диапазон: 19 до 84 дни), а медианата на времето от левкафереза до инфузия е 36 дни (диапазон: 25 до 91 дни).

Таблица 4 обобщава характеристиките на пациента и на заболяването на изходното ниво в изпитването TRANSFORM.

Таблица 4: Характеристики на изходното ниво, свързани с демографията и заболяването, за TRANSFORM (група за анализ intention-to-treat [ITT])

Характеристика	Breyanzi (N=92)	SOC (N=92)
Медиана на възрастта, години (диапазон)	60,0 (20; 74)	58,0 (26; 75)
≥ 65 до <75 години, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥ 75 години, n (%)	0	2 (2,2)
Пол, n (%)		
Мъже	44 (47,8)	61 (66,3)
Жени	48 (52,2)	31 (33,7)
Функционален статус по ECOG (при скрининга)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38)
Подтип на хистологията на заболяването, n (%)		
DLBCL, NOS	53 (57,6)	50 (54,3)
DLBCL трансформиран от индолентен лимфом	7 (7,6)	8 (8,7)
Високо малигнен (висок грейд) В-клетъчен лимфом	22 (23,9)	21 (22,8)
PMBCL	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
Богат на Т-клетки/богат на хистоти	1 (1,1)	4 (4,3)
В-едноклетъчен лимфом		
Хеморефрактерен ^a , n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Рефрактерен ^b , n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Рецидивирал ^b , n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Потвърдено засягане на ЦНС, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Никога непостигнали CR от предишни терапии, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

^a Хеморефрактерен се дефинира като получил стабилно заболяване (stable disease, SD) или прогресиращо (progressive disease, PD) при последната химиосдържаща схема

^b Статусът е рефрактерен, ако пациентът е постигнал SD, PD, PR или CR с рецидив преди 3 месеца.

^c Статусът е рецидивирал, ако пациентът е постигнал CR с рецидив в хода на или след продължение на най-малко 3 месеца, но не повече от 12 месеца.

Това проучване показва статистически значими подобрения на първичната крайна точка на преживяемостта без събития (event free survival, EFS) и вторичните крайни точки за степен на пълен отговор (CR) и преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS) при пациентите, рандомизирани на Breyanzi, в сравнение със SOC. Ефикасността се основава на EFS, определена от независима комисия за преглед (independent review committee, IRC) с

използване на критериите от Лугано от 2014 г. EFS се дефинира като времето от рандомизацията до смърт поради всякаква причина, прогресиращо заболяване, непостигане на CR или PR до 9 седмици след рандомизацията (след 3 цикъла на спасителна имунохимиотерапия и 5 седмици след инфузия на Breyanzi) или начало на нова антинеопластична терапия поради опасения, свързани с ефикасността, в зависимост от това, което настъпва първо. При предварително зададен междинен анализ на 80% от дела на информацията с медианно време на проследяване по време на проучването от 6,2 месеца (диапазон от 0,9 до 20 месеца) Breyanzi показва статистически значимо подобрение на EFS в сравнение с рамото на SOC (HR = 0,349 [95% CI: 0,229; 0,530], едностранната р-стойност < 0,0001). Р-стойността е сравнена с 0,012 от определената алфа за предварително зададения междинен анализ. Breyanzi показва подобрение в сравнение с SOC при DLBCL (n=60, HR: 0,357 [95% CI: 0,204; 0,625]) и HGBCL (n=22, HR: 0,413 [95% CI: 0,189; 0,904]).

Резултатите от последващия първичен анализ (показан в таблица 5 и фигура 1), с медианно време на проследяване по време на проучването 17,5 месеца (диапазон от 0,9 до 37 месеца), са в съответствие с междинния анализ.

Таблица 5: Проучване TRANSFORM: Степен на отговор, преживяемост без събития, преживяемост без прогресия при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен LBCL (група за анализ ITT)

Резултат ^a	Рамо на Breyanzi (N=92)	Рамо на SOC (N=92)
Преживяемост без събития, (месеци)		
Брой на събитията n, (%)	44 (47,8)	71 (77,2)
Медиана [95% CI] ^б	NR (9,5; NR)	2,4 (2,2; 4,9)
Коефициент на риска [95% CI] ^в	0,356 [0,243; 0,522]	
Степен на пълен отговор		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
Двустранна [95% CI]	[63,7; 82,5]	[33,2; 54,2]
Едностранна р-стойност ^{г,д}	<0,0001	
Преживяемост без прогресия, (месеци)		
Брой на събитията n, (%)	37 (40,2)	52 (56,5)
Медиана [95% CI] ^б	NR (12,6; NR)	6,2 (4,3; 8,6)
Коефициент на риска [95% CI] ^в	0,400 [0,261; 0,615]	
Едностранна р-стойност ^{в,г}	<0,0001	
Обща преживяемост (OS), (месеци)		
Брой на събитията n, (%)	28 (30,4)	38 (41,3)
Медиана [95% CI] ^б	NR (29,5; NR)	29,9 (17,9; NR)
Коефициент на риска [95% CI] ^в	0,724 [0,443; 1,183]	

NR=не е постигнато (not reached); CI=доверителен интервал (confidence interval).

^a Съгласно критериите от Лугано, оценени от IRC.

^b Оценка по Kaplan-Meier.

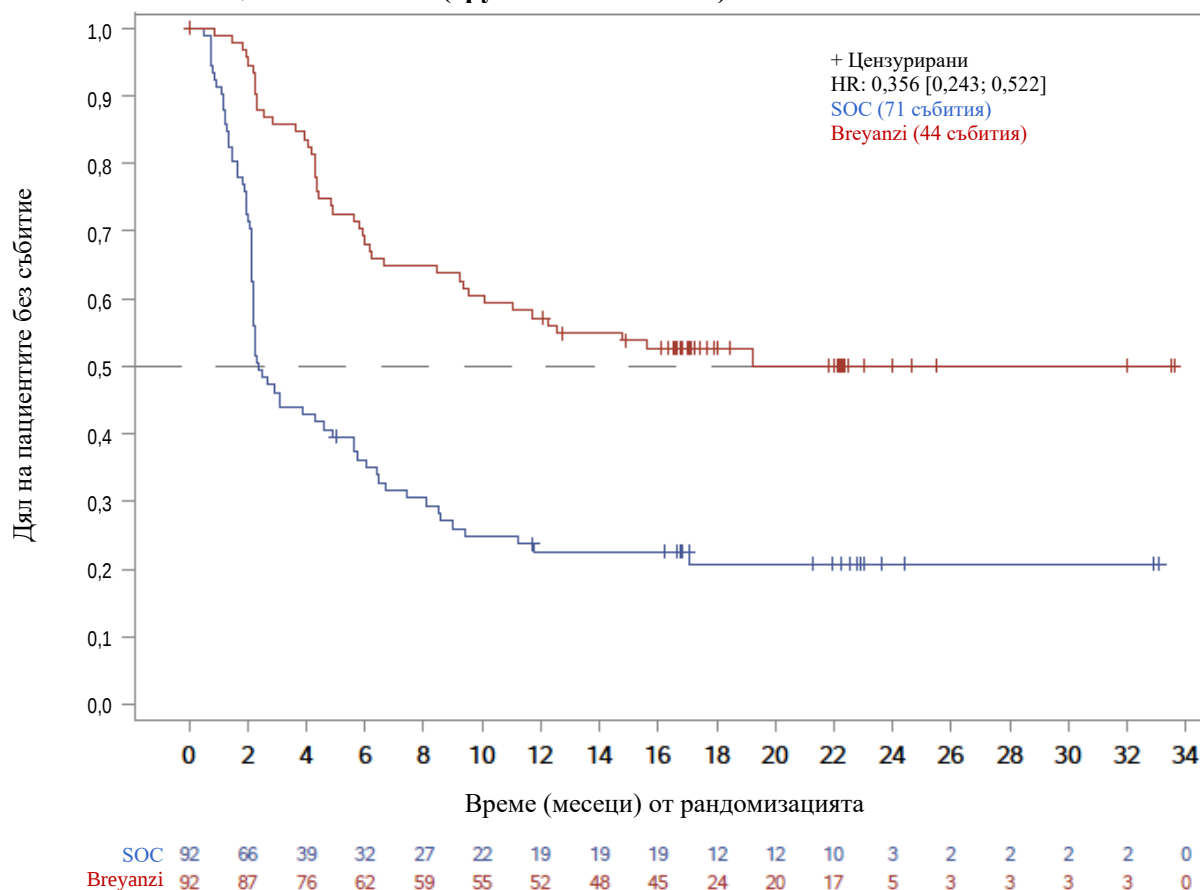
^в Въз основа на стратифициран пропорционален модел на рисковете по Cox.

^г р-стойността е сравнена с 0,021 от определената алфа за първичния анализ.

^д Тест на Cochran-Mantel-Haenszel.

От всичките 92 пациенти в рамото на Breyanzi 80 (68 CR,12 PR) имат отговор със степен на общ отговор 87%.

Фигура 1: Графика по Kaplan-Meier на преживяемост без събития въз основа на оценката на IRC (група за анализ ITT)



HR: Коефициент на риска (hazard ratio) (стратифициран), p-стойност (едностранна)

TRANSCEND

Ефикасността и безопасността на Breyanzi са оценени в открито, многоцентрово проучване с едно рамо, TRANSCEND (017001), при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен (R/R) агресивен В-клетъчен неходжкинов лимфом (NHL). Подходящите за включване пациенти са на възраст ≥ 18 години с R/R DLBCL, без да е посочено друго (NOS), според класификацията на СЗО 2008, включително DLBCL, произтичащ от индолентен лимфом (трансформиран от фоликуларен лимфом, маргиналнозонов лимфом, хронична лимфоцитна левкемия/дребноклетъчен лимфоцитен лимфом, макроглобулинемия на Waldenström или други) и високо малигнен (висок грейд) В-клетъчен лимфом; първичен медиастинален В-едроклетъчен лимфом (PMBCL) и фоликуларен лимфом грейд 3В (FL3В), които са получили поне 2 линии на терапия или след автоложна трансплантация на хематопоеични стволови клетки. Пациентите с други подтипове на DLBCL не са включени в проучването и не е установено съотношението полза/риск. Проучването включва пациенти с функционално състояние < 2 според Източната кооперативна група (Eastern Cooperative Group, ECOG), предишна автоложна и/или алогенна трансплантация на хематопоеични стволови клетки (HSCT) и вторичен лимфом на ЦНС. Пациентите, които са получили преди това CD19-насочена терапия, са подходящи за включване, при условие че е потвърдена CD19-позитивност от туморна биопсия по всяко време след CD19-насочената терапия. Проучването изключва пациенти с креатининов клирънс по-малък от 30 ml/min, аланин аминотрансфераза > 5 пъти горната граница на нормата или фракция на изтласкване на лявата камера $< 40\%$.

Няма минимално изискване за кръвна картина. Пациентите са подходящи за включване, ако изследователят прецени, че имат адекватна функция на костния мозък за получаване на химиотерапия за лимфоцитно изчерпване. Вижте Таблица 6 за изходни демографски характеристики и характеристики, свързани с болестта.

Лечението се състои от химиотерапия за лимфоцитно изчерпване, флударабин 30 mg/m²/ден и циклофосфамид 300 mg/m²/ден в продължение на 3 дни, последвано от Breyanzi 2 до 7 дни по-късно.

Разрешена е противоракова терапия за контрол на заболяването (мостова терапия) между аферезата и лимфоцитното изчерпване. От 229-те пациенти, лекувани с Breyanzi, 137 (60%) са получавали противоракова терапия за контрол на заболяването; видът и продължителността на мостовата терапия са по преценка на изследователя.

Медианата на времето от левкоферезата до наличността на продукта е 24 дни (диапазон: 17 до 51 дни). Освен това средното време от левкоферезата до инфузията е 38,5 дни (диапазон: 27 до 156 дни).

От 298 пациенти, на които е направена левкофереза, за които Breyanzi е произведен в дозовия диапазон от 44-120 × 10⁶ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки, 229 (77%) пациенти получават Breyanzi, а 69 (23%) пациенти не. При 27 (39%) от тези 69 пациенти има неуспешно производство, включително 2 пациенти, които не получават Breyanzi, и 25 пациенти, лекувани с изследователски продукт, който не отговаря на спецификациите за освобождаване. Четиридесет и двама (61%) други пациенти не са лекувани с Breyanzi, като най-честите причини са смърт (n = 29) или усложнения на заболяването (n = 6). Сред пациентите, лекувани в рамките на диапазона 44-120 × 10⁶ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки, медианата на дозата Breyanzi е 87 × 10⁶ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки.

Броят на пациентите, които са подходящи за оценка на ефикасността, е 216 (група за ефикасност). Тринадесет пациенти не са подходящи за оценка на ефикасността, включително 10 пациенти, които нямат на изходно ниво позитивен резултат за заболяване при позитронно-емисионна томография (PET+) или потвърждение на PET+ заболяване след противоракова терапия за контрол на заболяването от Независима комисия за преглед (Independent Review Committee, IRC), и 3 пациенти по други причини.

В Таблица 6 са обобщени изходните характеристики на пациентите и заболяването в проучването TRANSCEND.

Таблица 6: Изходни демографски характеристики на пациентите и заболяването в проучването TRANSCEND

Характеристика	Всички с левкофереза (N=298)	Лекувани с Breyanzi (N=229)
Медиана на възрастта, години (диапазон)	62,0 (18; 82)	62,0 (18; 82)
≥ 65 години, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 години, n (%)	25(8,4)	19(8,3)
Пол, n (%)		
Мъже	197 (66,13)	153 (66,8)
Жени	101 (33,9)	76 (33,2)
Предходна HSCT, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Автоложна HSCT	100 (33,6)	84 (36,7)
Алогенна HSCT	11 (3,7)	8 (3,5)
Функционален статус по ECOG (при скрининга)		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)

Характеристика	Всички с левкофереза (N=298)	Лекувани с Breyanzi (N=229)
Хистологичен подтип на заболяването, n (%)		
DLBCL, NOS	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL трансформиран от индолентен лимфом	87 (29,2)	60 (26,2)
Високо малигнен (висок грейд) В-клетъчен лимфом ^a	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Медиана на броя на предходните терапии (диапазон)	3 (1-12)	3 (1-8)
Хеморефрактерен ^a , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Рефрактерен ^b , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Рецидивиращ ^b , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Вторичен лимфом на ЦНС по време на инфузията на Breyanzi, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Никога не е постигнат пълен отговор (CR) от предишни терапии, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^a Пренареждания MYC и BCL2 и/или BCL6 с DLBCL хистология.

^b Хеморефрактерен се дефинира като стабилно заболяване (stable disease, SD) или прогресиращо заболяване (progressive disease, PD) до последната химиотерапевтична схема или рецидив < 12 месеца след автоложна трансплантация на стволови клетки.

^c Статусът е рефрактерен, ако пациентът постига по-малко от пълен отговор (complete response, CR) на последната предходна терапия.

^d Статусът е рецидивиращ, ако пациентът постига CR на последната предходна терапия.

Ефикасността се оценява въз основа на първичната крайна точка, обща честота на отговор (overall response rate, ORR) и вторичните крайни точки, които включват честота на CR, продължителност на отговора (duration of response, DOR), определена от независима комисия за преглед (Таблица 7 и Фигура 2). Медианата на времето за проследяване в проучването е 20,5 месеца (диапазон: 0,2 до 60,9 месеца).

Таблица 7: Проучване TRANSCEND: Честота на отговор, продължителност на отговора (преценка на IRC)

	Всички левкоферирани (N=298)	Ефикасност (N=216)
Обща честота на отговор^a, n (%) [95% CI]	179 (60,1) [54,3; 65,7]	157 (72,7) [66,2; 78,5]
Пълен отговор, n (%) [95% CI]	128 (43,0) [37,3; 48,8]	115 (53,2) [46,4; 60,0]
Частичен отговор, n (%) [95% CI]	51 (17,1) [13,0; 21,9]	42 (19,4) [14,4; 25,4]
Продължителност на отговора (DOR)^{a,b} (месеци)	n=179	n=157
Медиана [95% CI] ^b	16,8 [8,0; NR]	20,5 [8,2; NR]
Диапазон	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+
DOR, ако най-добрият отговор е CR^{a, b} (месеци)	n=128	n=115
Медиана [95% CI] ^b	26,1 [23,1; NR]	26,1 [23,1; NR]
Диапазон	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

CI = доверителен интервал; CR = пълен отговор; IRC = Независима комисия за преглед; КМ =Kaplan-Meier; NR = не е достигнат

^a Съгласно критериите от Лугано 2014, оценени от IRC.

^б Смъртните случаи след започване на противораково лечение се считат за събития.

^в Методът на КМ е използван за получаване на двустранни 95% CI.

⁺ Продължаващ.

Медианата на времето до отговора (CR или частичен отговор [PR]) е 1,0 месеца (диапазон: 0,7 до 8,9 месеца). Медианата на времето до CR е 1,0 месеца (диапазон: 0,8 до 12,5 месеца). Продължителността на отговора е по-дълга при пациенти, които постигат CR, в сравнение с пациентите с най-добър отговор PR.

Шестима пациенти с вторичен лимфом на ЦНС са лекувани и оценени за ефикасност в проучването TRANSCEND. Трима от тези шест пациенти постигат CR; 2 от 3 пациенти имат продължителни ремисии от 23 месеца, които продължават при завършване на проучването. Профилът на безопасност на тези пациенти с вторичен лимфом на ЦНС е в съответствие с този, наблюдаван в общата популация.

В групата за ефикасност резултатите за ORR при PMBCL и FL3B са съответно 79% (11/14 пациенти) и 100% (4/4 пациенти). Честотата на CR е 50% за PMBCL и 100% за FL3B. Профилът на безопасност не се променя при тези подтипове.

В групата за ефикасност резултатите за ORR при пациентите с DLBCL, трансформиран (t) от предходен индолентен лимфом на FL, маргинален клетъчен лимфом (MZL), хронична лимфоцитна левкемия/дребен лимфоцитен лимфом (CLL/SLL) и макроглобулинемия на Waldenström (WM) са съответно 86% (38/44 пациенти), 43% (3/7 пациенти), 50% (2/4 пациенти) и 50% (1/2 пациенти). Честотата на CR е съответно 61,4% за tFL, 29% за tMZL, 25% за tCLL/SLL (синдром на Richter) и 0% за WM. Профилът на безопасност не се променя при тези подтипове. Трайни ремисии (т.е. DOR $\geq$ 12 месеца) се наблюдават при пациенти с tFL и tMZL, но има много ограничен опит при пациенти с tCLL/SLL (4 пациенти) и tWM (2 пациенти), при които се наблюдават максимални DOR съответно от 2 и 5,3 месеца. Профилът на безопасност не се променя при тези подтипове.

В клинични проучвания на Breyanzi 89 (39%) от 229 пациенти в TRANSCEND са на 65 или повече години, а 19 (8%) са на 75 или повече години. Безопасността или ефикасността на Breyanzi, наблюдавани при тези пациенти в сравнение с по-младите пациенти, са сходни.

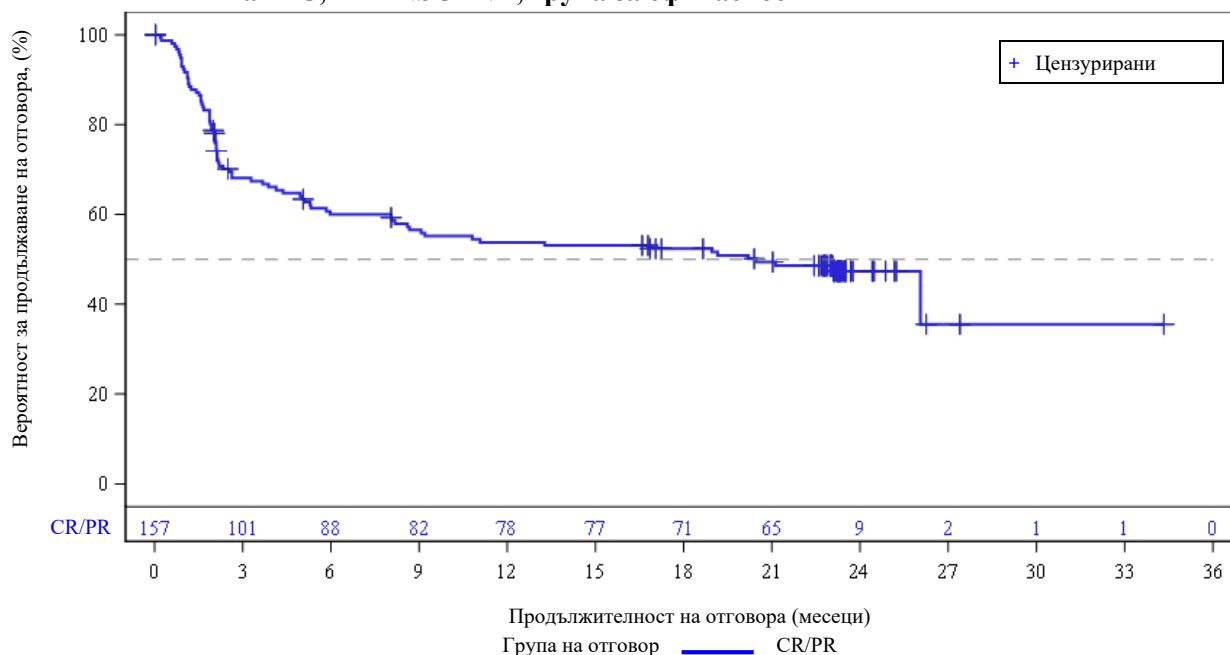
Единадесет пациенти получават преди това CD19-насочена терапия и имат резултати за ефикасност и безопасност подобни на общата популация. Всички пациенти имат CD19 експресия преди инфузията на Breyanzi.

Има ограничен опит от употребата на Breyanzi при пациенти с функционално състояние според Източната кооперативна онкологична група (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 2 преди аферезата (4 пациенти) и предишна алогенна HSCT (8 пациенти).

Сред 229 пациенти, лекувани с Breyanzi, мнозинството пациенти (n = 209) получават Breyanzi в рамките на препоръчителния диапазон на съотношението CD4:CD8 от 0,8 до 1,2. Има ограничен опит от употребата на Breyanzi извън този диапазон на съотношението CD4:CD8 (n = 19 над 1,2; n = 1 под 0,8), което следователно ограничава тълкуването на данните в тази подгрупа.

От 115 пациенти, които постигат CR, 82 (71%) имат ремисия с продължителност поне 6 месеца, а 74 (64%) имат ремисия с продължителност поне 12 месеца.

Фигура 2 Продължителност на отговора при отговорилите пациенти според оценката на IRC, TRANSCEND, група за ефикасност



CR = пълен отговор; PR = частичен отговор.

Смъртните случаи след започване на противораково лечение се считат за събития

Единадесет пациенти с анамнеза за хепатит В или хепатит С са лекувани с Breyanzi без реактивиране на хепатита, докато са получавали антивирусна супресивна терапия в съответствие с клиничните насоки (вж. точка 4.4).

TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD е продължаващо, многоцентрово проучване фаза 2 с едно рамо. Неговата Кохорта 1 има за цел да предостави клиничен опит с Breyanzi в Европа за лечение на възрастни пациенти с 3L+ В-едроклетъчен лимфом, дефиниран като R/R DLBCL (DLBCL NOS [*de novo*], трансформиран FL), високо малигнен (висок грейд) В-клетъчен лимфом с пренареждания MYC и BCL2 и/или BCL6 с DLBCL хистология и FL3В според класификацията на СЗО 2016. Пациенти, лекувани преди това с CD19-насочена терапия, са изключени. Вижте Таблица 8 по-долу за изходни демографски характеристики и характеристики, свързани с болестта.

Таблица 8: Изходни демографски характеристики и характеристики, свързани с болестта, в TRANSCEND WORLD (Кохорта 1)

Характеристика	Всички с левкофереза (N=45)	Лекувани с Breyanzi (N=36)
Медиана на възрастта, години (диапазон)	64,0 (26; 73)	61,5 (26,0; 72,0)
≥ 65 години, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 години, n (%)	0	0
Пол, n (%)		
Мъже	30 (66,7)	25 (69,4)
Жени	15 (33,3)	11 (30,6)
Предходна HSCT, n (%)		
Автоложна HSCT	14 (31,1)	12 (33,3)
Алогенна HSCT	0	0

Характеристика	Всички с левкофереза (N=45)	Лекувани с Breyanzi (N=36)
Функционален статус по ECOG (при скрининга)		
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)
Хистологичен подтип на заболяването, n (%)		
DLBCL, NOS	36 (80,0)	31 (86,1)
Високо малигнен (висок грейд) В-клетъчен лимфом ^a	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Хеморефрактерен ^b , n (%)	34 (82,2)	29 (80,6)
Рефрактерен ^b , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Рецидивиращ ^c , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^a Пренареждания MYC и BCL2 и/или BCL6 с DLBCL хистология.

^b Хеморефрактерен се дефинира като стабилно заболяване (SD) или прогресиращо заболяване (PD) до последната химиотерапевтична схема или рецидив < 12 месеца след автоложна трансплантация на стволови клетки.

^c Статусът е рефрактерен, ако пациентът е постигнал по-малко от пълен отговор (CR) на последната предходна терапия.

^d Статусът е рецидивиращ, ако пациентът е постигнал CR на последната предходна терапия.

Към крайната дата за събиране на данните (28 октомври 2021) 45 пациенти в Кохорта 1 са претърпели левкофереза и 36 пациенти са лекувани с Breyanzi с медиана на времето за проследяване 15,8 месеца. Медианата на времето от левкоферезата до наличността на продукта е 29 дни (диапазон: 24 до 38 дни). В групата, лекувана с Breyanzi, ORR е 61,1% (95% CI: 43,5- 76,9), а честотата на CR е 33,3% (95% CI: 18,6- 51,0). Болестния товар и изходните демографски данни са показателни за характеристики на напреднало, агресивно заболяване. Профилът на безопасност на Breyanzi съответства на общата сборна популация за безопасност. Вижте точка 4.8 за нежелани лекарствени реакции, свързани с лизокабтаген маралевцел.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Breyanzi във всички подгрупи на педиатричната популация при лечението на зрели В-клетъчни неоплазми (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

След инфузия Breyanzi показва първоначална експанзия, последвана от биекспоненциално намаление. В TRANSCEND при пациенти, които са получили две или повече предишни линии на терапия за LBCL, медианата на времето на максимална експанзия в периферната кръв се получава 11 дни след първата инфузия. Breyanzi присъства в периферната кръв до 2 години.

Сред пациентите, които са получили една предишна линия на терапия за LBCL (TRANSFORM), медианата на C_{max} при отговорилите (N=76) и неотговорилите (N=7) е съответно 33,285 и 95,618 копия/μ. Медианата на AUC_{0-28d} при пациентите с отговор и при пациентите без отговор е съответно 268,887 и 733,406 дни*копия/μg.

В TRANSCEND пациентите с отговор (N = 150) имат 2,85 пъти по-голяма медиана на C_{max} , отколкото пациентите без отговор (N = 45) (33 766,0 спрямо 11 846,0 копия/μg). Пациентите с отговор имат 2,22 пъти по-голяма медиана на AUC_{0-28d} от пациентите без отговор (257 769,0 спрямо 116 237,3 дни*копия/μg).

В TRANSCEND пациентите < 65 години (N = 145) имат 2,93 пъти и 2,35 пъти по-голяма медиана съответно на $C_{\max}$ и AUC_{0-28d} в сравнение с пациенти ≥ 65 години (N = 102, включително 77 пациенти на възраст 65 – 74 години, 24 на възраст 75 – 84 години и 1 на възраст > 85 години). Полът и телесното тегло не показват категорична връзка с $C_{\max}$ и AUC_{0-28d} .

5.3 Предклинични данни за безопасност

Не са провеждани проучвания за генотоксичност и канцерогенност.

In vitro проучванията за експанзия при здрави донори и пациенти не показват данни за трансформация и/или имортализация и няма преференциална интеграция в близост до гените, представляващи интерес, в Т-клетките на Breyanzi.

Като се има предвид естеството на продукта, не са провеждани неклинични проучвания за фертилитета, репродукцията и развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Cryostor CS10
Натриев хлорид
Натриев глюконат
Натриев ацетат трихидрат
Калиев хлорид
Магнезиев хлорид
Човешки албумин
N-ацетил-DL-триптофан
Каприлова киселина
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон, когато се съхранява в парна фаза на течен азот

13 месеца

След размразяване

Продуктът трябва да се приложи непосредствено след размразяване. Времето и условията за съхранение при употреба не трябва да надвишават 2 часа на стайна температура (15 °C – 25 °C).

Не замразявайте повторно.

6.4 Специални условия на съхранение

Breyanzi трябва да се съхранява и транспортира замразен в парната фаза на течен азот (≤ -130 °C) и да остане замразен, докато пациентът бъде готов за лечението, за да се гарантира наличието на жизнеспособни клетки за приложение на пациента. Размразеният лекарствен продукт не трябва да се замразява повторно.

За условията на съхранение след размразяване на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Breyanzi се доставя във флакони за криоконсервация, изработени от цикличен олефинов кополимер. Всеки флакон от 5 ml съдържа 4,6 ml клетъчна дисперсия.

CAR-положителни жизнеспособните Т- клетки (компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки, или компонент, състоящ се от CD4⁺ клетки) се предоставят в отделни картонени опаковки, съдържащи до 4 флакона от всеки компонент, в зависимост от концентрацията на CAR-положителни жизнеспособните Т-клетки в криоконсервирувания лекарствен продукт.

Картонените опаковки с компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки, и компонент, състоящ се от CD4⁺ клетки, се съдържат в една външна картонена опаковка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

- Breyanzi трябва да се транспортира в лечебното заведение в затворени, устойчиви на счупване и протичане опаковки.
- Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, които работят с Breyanzi, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици, защитно облекло и предпазни очила), за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Приготвяне преди приложение

Преди размразяване на флаконите

- Уверете се, че самоличността на пациента съвпада с идентификаторите на пациента върху опаковката на изпращача.
- Breyanzi се състои от CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки, разработени като отделни компоненти, състоящи се от CD8⁺ и CD4⁺ клетки; за всеки клетъчен компонент има отделен сертификат за освобождаване за инфузия (RfIC). Прочетете RfIC (прикрепен вътре в опаковката на изпращача) за информация относно броя на спринцовките, от които се нуждаете, и обема на компонентите състоящи се от CD8⁺ и CD4⁺ клетки, който трябва да се приложи (етикетите за спринцовки са предоставени с RfIC).
- Проверете времето за инфузия предварително и определете времето за начало на размразяването на Breyanzi, така че да е готов за инфузия, когато и пациентът е готов.

Забележка: След като флаконите с CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки и компонент, състоящ се от CD4⁺ клетки) бъдат извадени от замразеното съхранение, размразяването трябва да завърши и клетките да се приложат в рамките на 2 часа.

Размразяване на флаконите

- Уверете се, че самоличността на пациента съвпада с идентификаторите на пациента върху външната картонена опаковка и сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC).
- Извадете картонената опаковка на компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки и картонената опаковка на компонент, състоящ се от CD4⁺ клетки от външната картонена опаковка.
- Отворете всяка вътрешна картонена опаковка и визуално проверете флакона(ите) за повреда. Ако флаконите са повредени, свържете се с компанията.
- Извадете внимателно флаконите от картонените опаковки, поставете ги върху защитна подложка и размразете на стайна температура. Размразете всички флакони едновременно. **Внимавайте да държите компонентите, състоящи се от CD8⁺ и CD4⁺ клетки отделно.**

Приготвяне на дозата

- Въз основа на концентрацията на CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки за всеки компонент може да са необходими повече от един флакон от всеки компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки и компонент, състоящ се от CD4⁺ клетки за достигане на дозата. За всеки получен флакон с компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки или компонент, състоящ се от CD4⁺ клетки трябва да се подготви отделна спринцовка

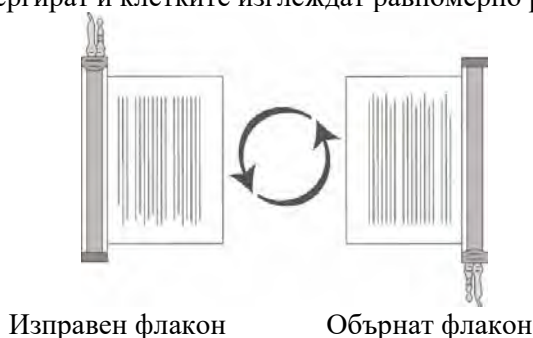
Забележка: Обемът, който трябва да се изтегли и влее, може да се различава за всеки компонент.

- Всеки флакон от 5 ml съдържа общ обем за изтегляне от 4,6 ml компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки или компонент, състоящ се от CD4⁺ клетки. Сертификатът за освобождаване за инфузия (RfIC) за всеки компонент указва обема (ml) клетки, който трябва да се изтегли във всяка спринцовка. Използвайте най-малката необходима спринцовка с Luer-lock конектор (1 ml до 5 ml), за да изтеглите определения обем от всеки флакон. Спринцовка от 5 ml не трябва да се използва за обеми под 3 ml.
- Подгответе първо спринцовката(ите) на компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки.** Уверете се, че идентификаторите на пациента върху етикета за спринцовка на компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки съвпадат с идентификаторите на пациента на етикета на флакона на компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки. Поставете етикетите за спринцовка на компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки върху спринцовката(ите), преди да изтеглите необходимия обем в спринцовката(ите).
- Повторете процеса за компонент, състоящ се от CD4⁺ клетки.

Забележка: Важно е да се уверите, че изтегленият обем от всеки клетъчен компонент, съвпада с обема, указан в съответния сертификат за освобождаване за инфузия (RfIC).

Изтеглянето на необходимия обем клетки от всеки флакон в отделна спринцовка трябва да се извърши, като се прилагат следните инструкции:

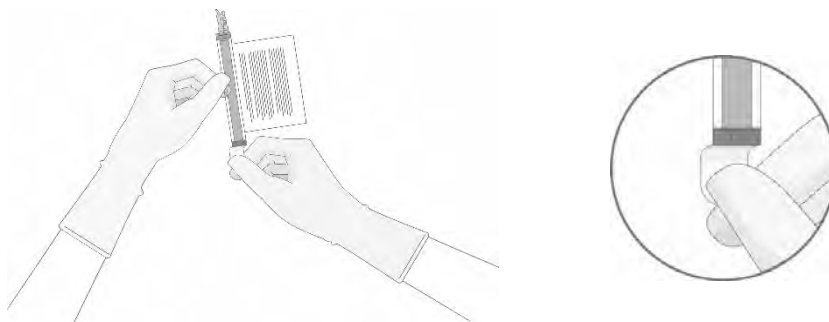
- Дръжте размразения(те) флакон(и) изправен(и) и внимателно обърнете флакона(ите), за да смесите клетъчния продукт. Ако има образувани бучки, продължете да обръщате флакона(ите), докато бучките се диспергират и клетките изглеждат равномерно ресуспендирани.



- Визуално проверете размразения(те) флакон(и) за повреди или протичане. Не използвайте, ако флаконът е повреден или ако бучките не се диспергират; свържете се с компанията. Течността във флаконите трябва да бъде леко мътна до мътна, безцветна до жълта или кафеникаво-жълта.

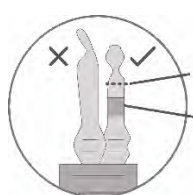
3. Отстранете алуминиевото покритие (ако има такова) от дъното на флакона и изтрийте септума с тампон със спирт. Оставете да изсъхне на въздух, преди да продължите.

ЗАБЕЛЕЖКА: Липсата на алуминиево покритие не влияе на стерилността на флакона.

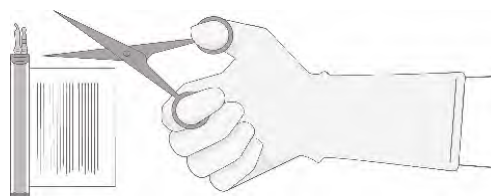


4. Дръжте флакона(ите) изправен(и), изрежете уплътнението на тръбичката в горната част на флакона непосредствено над филтъра, за да отворите въздушния отвор на флакона.

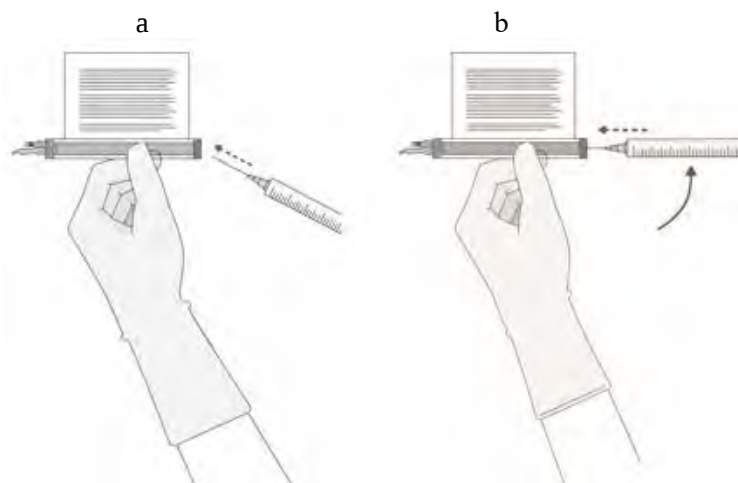
ЗАБЕЛЕЖКА: Внимавайте да изберете правилната тръбичка с филтъра. Изрежете САМО тръбичката с филтър.



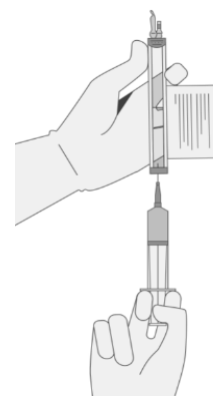
СРЕЖЕТЕ ТУК
Филтър



5. Дръжте игла 20G, 1–1 ½ инча, с отвора на върха на иглата далеч от септума на порта за изтегляне.
- Въведете иглата в септума под ъгъл 45°-60°, за да пробие септума на порта за изтегляне.
 - Увеличавайте ъгъла на иглата постепенно, когато иглата навлезе във флакона.



6. БЕЗ да изтегляте въздух в спринцовката, бавно изтеглете таргетния обем (както е посочено в сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC)).



7. Преди да продължите, внимателно огледайте спринцовката за наличие на частици. Ако има частици, свържете се с компанията.
8. Проверете дали обемът на клетъчния компонент CD8+/CD4+ съвпада с обема, указан за съответния компонент в сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC)

След като обемът е проверен, поставете флакона и спринцовката в хоризонтално положение и изтеглете спринцовката/иглата от флакона.

Отделете внимателно иглата от спринцовката и сложете капачката на спринцовката.



9. Продължете да държите флакона хоризонтално и го върнете в картонената опаковка, за да избегнете изтичане от флакона.
10. Изхвърлете всяка неизползвана част от Breyanzi (вж. точка 6.6).

Приложение

За допълнителна информация относно приложението вижте точка 4.2.

- Използвайте интравенозен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за промиване на цялата инфузионна система преди и след прилагането на всеки компонент, състоящ се от CD8+ клетки, или компонент, състоящ се от CD4+ клетки.
- Приложете първо компонент, състоящ се от CD8+ клетки. Целият обем на компонент, състоящ се от CD8+ клетки, се прилага интравенозно със скорост на инфузията приблизително 0,5 ml/минута, като се използва най-близкият порт или Y-образно рамо („piggyback“).
- Ако са необходими повече от една спринцовка за пълната доза на компонент, състоящ се от CD8+ клетки, прилагайте обема на всяка спринцовка последователно, без никакъв интервал между приложението на съдържанието на спринцовките (освен ако няма клинична причина за отлагане на дозата, например реакция, свързана с инфузията). След като се приложи компонент, състоящ се от CD8+ клетки, промийте системата с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).
- Приложете компонент, състоящ се от CD4+ клетки, веднага след като приключи приложението на компонент, състоящ се от CD8+ клетки, като използвате същите стъпки и скорост на инфузия, описани за компонент, състоящ се от CD8+ клетки. След приложението на компонент, състоящ се от CD4+ клетки, промийте системата с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), като използвате достатъчно

разтвор, за да промиете системата и цялата дължина на интравенозния катетър. Времето за инфузия ще варира и обикновено ще бъде по-малко от 15 минути за всеки компонент.

Мерки, които трябва да се предприемат при случайна експозиция

- При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Breyanzi, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да се предприемат при изхвърляне на лекарствения продукт

- Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Breyanzi (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материали от човешки произход.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1631/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04 април 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активните вещества

Juno Therapeutics Inc.
1522 217th Pl. SE
Bothell
WA 98021
Съединени щати

Celgene Corporation
556 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901
Съединени щати

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

BMS Netherlands Operations B.V.
Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
Нидерландия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
 - винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- ### **• Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Ключови елементи:

Наличност на тоцилизумаб и квалификация на центъра чрез програмата за контролирано разпространение

ПРУ ще гарантира, че болниците и свързаните с тях центрове, които отпускат Breyanzi, са квалифицирани в съответствие със съгласуваната програма за контролирано разпространение чрез:

- осигуряване на непосредствен достъп в центъра до 1 доза тоцилизумаб на пациент преди инфузията на Breyanzi. Центърът за лечение трябва да има достъп и до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В изключителния случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, посочен в каталога за недостиг на лекарства на Европейската агенция по лекарствата, уверете се, че в центъра са налични подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб.
- медицинските специалисти (МС), участващи в лечението на пациент, са завършили програмата за обучение.

Програма за обучение

Преди пускането на Breyanzi във всяка държава членка ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на материалите за обучение с националния компетентен орган.

Програма за обучение за медицински специалисти

На всички медицински специалисти, които се очаква да предписват, отпускат и прилагат Breyanzi, трябва да се предостави ръководство за медицинския специалист, което да съдържа информацията относно:

- установяване на CRS и сериозни неврологични нежелани реакции, включително ICANS;
- овладяване на CRS и сериозни неврологични нежелани реакции, включително ICANS;
- адекватно наблюдение на CRS и сериозни неврологични нежелани реакции, включително ICANS;
- предоставяне на цялата подходяща информация на пациентите;
- осигуряване на непосредствен достъп в центъра до 1 доза тоцилизумаб на пациент преди инфузията на Breyanzi. Центърът за лечение трябва да има достъп до допълнителна доза тоцилизумаб в рамките на 8 часа от всяка предходна доза. В изключителния случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, посочен в каталога за недостиг на лекарства на Европейската агенция по лекарствата, уверете се, че в центъра са налични подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS.
- риск от вторично злокачествено заболяване от Т-клетъчен произход;

- данни за контакт за изследване на туморна проба след развитие на вторично злокачествено образуване от Т-клетъчен произход;
- предоставяне на информация за дългосрочното проучване за проследяване на безопасността и ефикасността и колко е важно да се допринесе за подобно проучване;
- осигуряване на правилно и подходящо съобщаване на нежеланите реакции;
- осигуряване на подробни указания за процедурата за размразяване.

Програма за обучение на пациенти

На всички пациенти, които получават Breyanzi, ще бъде предоставена Карта на пациента, която ще съдържа следните основни послания:

- рисковете от CRS и сериозни неврологични нежелани реакции, свързани с Breyanzi;
- необходимостта незабавно да съобщават за симптомите на подозиран CRS и невротоксичност на своя лекуващ лекар;
- необходимостта да останат в близост до мястото, където е получен Breyanzi, в продължение на най-малко 4 седмици след инфузията на Breyanzi;
- необходимостта да носят винаги Картата на пациента
- напомняне за пациентите да показват Картата на пациента на всички медицински специалисти, включително в спешни случаи, и информация за медицинския специалист, че пациентът е лекуван с Breyanzi;
- полета за записване на данните за контакт на предписващия лекар и на партидния номер.

• Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да се оцени допълнително съответствието на качеството на продукта и клиничните резултати, ПРУ трябва да представи анализ на партидите и съответните данни за клинична безопасност и ефективност от минимум тридесет (30) партиди краен продукт Breyanzi, използван за лечение на пациенти, включени в неинтервенционно проучване, основано на вторичната употреба на данни от съществуващи регистри, в съответствие със съгласуван протокол. Въз основа на тези данни ПРУ трябва също да предостави оценка на необходимостта от преразглеждане на спецификациите на крайния продукт. Междинните доклади трябва да бъдат предоставени след приблизително 15 партиди и всички значимо отклоняващи се резултати трябва да бъдат съобщавани незабавно.	Междинни доклади трябва да се подават в съответствие с ПУР. Окончателен доклад до 31 декември 2026 г.
Неинтервенционно постмаркетингово проучване за безопасност (PASS): За да се характеризира допълнително дългосрочната безопасност и ефикасност на Breyanzi при одобрените му показания, ПРУ ще проведе и предостави резултатите от проспективно проучване въз основа на данни от регистър, в съответствие със съгласуван протокол.	Междинни доклади трябва да се предоставят в съответствие с ПУР. Окончателен доклад: четвърто тримесечие на 2043 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ клетки/ml / $1,1-70 \times 10^6$ клетки/ml инфузионна дисперсия
лизокабтаген маралевцел (CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Автоложни човешки Т-клетки, генетично модифицирани с лентивирусен вектор, кодиращ анти-CD19 химерен антигенен рецептор (CAR), състоящи се от компоненти, съдържащи CD8+ и CD4+ клетки с количество на активното вещество в дозова единица $1,1-70 \times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки/ml за всеки компонент.

Това лекарство съдържа клетки от човешки произход.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: Cryostor CS10, натриев хлорид, натриев глюконат, натриев ацетат трихидрат, калиев хлорид, магнезиев хлорид, човешки албумин, N-ацетил-DL-триптофан, каприлова киселина, вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

Съдържа: 1-4 флакона компонент, съдържащ CD8+ клетки и 1-4 флакона компонент, съдържащ CD4+ клетки.

Съдържание: 4,6 ml клетъчна дисперсия/флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение

Не облъчвайте.

НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.

Преди употреба прочетете листовката и сертификата за освобождаване за инфузия.

СТОП Потвърдете самоличността на пациента преди инфузията.

Приложете първо компонента, съдържащ CD8+ клетки.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

	Компонент, съдържащ CD8+ клетки	Компонент, съдържащ CD4+ клетки
Годен до:		

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте и транспортирайте замразен в парна фаза на течен азот ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).
Не замразявайте повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки.
Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1631/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Проверете данните за самоличността на пациента

SEC:

Име:

Фамилия:

Дата на раждане:

ПРИСЪЕДИНЯВАНЕ:

Aph ID/DIN:

	Компонент, съдържащ CD8+ клетки	Компонент, съдържащ CD4+ клетки
Партида:		

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Не е приложимо.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Не е приложимо.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪТРЕШНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (КОМПОНЕНТ, СЪДЪРЖАЩ CD8+ КЛЕТКИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ клетки/ml / $1,1-70 \times 10^6$ клетки/ml инфузионна дисперсия
лизокабтаген маралевцел (CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Автоложни човешки Т-клетки, генетично модифицирани с лентивирусен вектор, кодиращ анти-CD19 химерен антигенен рецептор (CAR).

Компонент, съдържащ CD8+ клетки

Флаконът съдържа $5,1-322 \times 10^6$ CAR + жизнеспособни Т-клетки в 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ клетки/ml)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: Cryostor CS10, натриев хлорид, натриев глюконат, натриев ацетат трихидрат, калиев хлорид, магнезиев хлорид, човешки албумин, N- ацетил-DL-триптофан, каприлова киселина, вода за инжекции. Вижте външната опаковка и листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

1-4 флакона CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (**Компонент, съдържащ CD8+ клетки**)

Съдържание: 4,6 ml клетъчна дисперсия/флакон.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение.

Не облъчвайте.

НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.

Преди употреба прочетете външната картонена опаковка, сертификата за освобождаване за инфузия и листовката.

1. Приложете първо компонент, съдържащ CD8+ клетки

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира замразен в парна фаза на течен азот ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).

Да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1631/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Проверете данните за самоличността на пациента

Име:

Фамилия:

Дата на раждане:

ПРИСЪЕДИНЯВАНЕ:

Aph ID/DIN:

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Не е приложимо.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Не е приложимо.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВЪТРЕШНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА (КОМПОНЕНТ, СЪДЪРЖАЩ CD4+ КЛЕТКИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ клетки/ml / $1,1-70 \times 10^6$ клетки/ml инфузионна дисперсия
лизокабтаген маралевцел (CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Автоложни човешки Т-клетки, генетично модифицирани с лентивирусен вектор, кодиращ анти-CD19 химерен антигенен рецептор (CAR).

Компонент, съдържащ CD4+ клетки

Флаконът съдържа $5,1-322 \times 10^6$ CAR + жизнеспособни Т-клетки в 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ клетки/ml)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа също: Cryostor CS10, натриев хлорид, натриев глюконат, натриев ацетат трихидрат, калиев хлорид, магнезиев хлорид, човешки албумин, N- ацетил-DL-триптофан, каприлова киселина, вода за инъекции. Вижте външната опаковка и листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионна дисперсия

1-4 флакона CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (**Компонент, съдържащ CD4+ клетки**)

Съдържание: 4,6 ml клетъчна дисперсия/флакон.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение.

Не облъчвайте.

НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.

Преди употреба прочетете външната картонена опаковка, сертификата за освобождаване за инфузия и листовката.

2. Приложете компонент, съдържащ CD4+ клетки втори

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Само за автоложна употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира замразен в пари на течен азот ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).
Да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1631/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Проверете данните за самоличността на пациента
Име:
Фамилия:
Дата на раждане:
ПРИСЪЕДИНЯВАНЕ:
Aph ID/DIN:
Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Не е приложимо.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Не е приложимо.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА (КОМПОНЕНТ, СЪДЪРЖАЩ CD8+ КЛЕТКИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ клетки/ml / $1,1-70 \times 10^6$ клетки/ml инфузия
лизокабтаген маралевцел (CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки)
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

1. Първо приложете компонент, съдържащ CD8+ клетки

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Проверете данните за самоличността на пациента

Име:

Фамилия:

Дата на раждане:

ПРИСЪЕДИНЯВАНЕ:

Aph ID/DIN:

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Компонент, съдържащ CD8+ клетки $5,1-322 \times 10^6$ клетки/4,6 ml

6. ДРУГО

Само за автоложна употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА (КОМПОНЕНТ, СЪДЪРЖАЩ CD4+ КЛЕТКИ)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ клетки/ml / $1,1-70 \times 10^6$ клетки/ml инфузия
лизокабтаген маралевцел (CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки)
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

2. Второ приложете компонент, съдържащ CD4+ клетки

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Проверете данните за самоличността на пациента

Име:

Фамилия:

Дата на раждане:

ПРИСЪЕДИНЯВАНЕ:

Aph ID/DIN:

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

Компонент, съдържащ CD4+ клетки $5,1-322 \times 10^6$ клетки/4,6 ml.

6. ДРУГО

Само за автоложна употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА СЕРТИФИКАТЪТ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ ЗА ИНФУЗИЯ (RfIC),

ВКЛЮЧЕН ВЪВ ВСЯКА ПРАТКА ЗА ЕДИН ПАЦИЕНТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ клетки/ml / $1,1-70 \times 10^6$ клетки/ml инфузионна дисперсия
лизокабтаген маралевцел (CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Автоложни човешки Т-клетки, генетично модифицирани с лентивирусен вектор, кодиращ анти-CD19 химерен антигенен рецептор (CAR), компоненти съдържащи CD8+ и CD4+ клетки с количество на активното вещество в дозова единица $1,1-70 \times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки/ml за всеки компонент.

3. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ И ДОЗА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Инфузионна дисперсия

1-4 флакона CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки

Съдържание: 4,6 ml клетъчна дисперсия/флакон.

Компонент, съдържащ CD8+ клетки

Компонент, съдържащ CD4+ клетки

Флаконът съдържа $5,1-322 \times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки в 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ клетки/ml).

Доза на лекарствения продукт:

Вижете продуктовата информация за пълни инструкции за прилагане. Работен лист за проверка на дозата, предоставен в края на настоящия сертификат за освобождаване за инфузия (RfIC).

Доза	[променливо поле] $\times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки			
Концентрация на CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки	[променливо поле] $\times 10^6$ CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки/ml			
Общ обем за прилагане	[променливо поле] ml	Необходим брой флакони:		[променливо поле]
Обем, който трябва да се приложи от всеки флакон	Първи флакон	[променливо поле] ml	Трети флакон	[променливо поле] ml или ☒ N/A (неприложимо)
	Втори флакон	[променливо поле] ml или ☒ N/A (неприложимо)	Четвърти флакон	[променливо поле] ml или ☒ N/A (неприложимо)
Важно: Използвайте по една спринцовка на флакон. Уверете се, че се влива само посоченият „обем, който трябва да се приложи от всеки флакон“.				

Етикет(и) за спринцовка, включен(и) в този пакет

Обеми за инфузия на компонент, съдържащ CD8+ клетки на спринцовка и етикети за спринцовка

Обеми за инфузия на компонент, съдържащ CD4+ клетъчен компонент на спринцовка и етикети за спринцовка

Забележка: Използвайте по една спринцовка на флакон. Уверете се, че се влива само посоченият „обем, който трябва да се приложи от всеки флакон“.

Първа спринцовка обем [променливо поле] ml	Тук поставете етикета за компонент, съдържащ CD8+ клетки върху спринцовка № 1 Тук поставете етикета за компонент, съдържащ CD4+ клетки върху спринцовка № 1 Отлепете оттук
Втора спринцовка обем [променливо поле] ml ИЛИ ИЗТРИЙТЕ	Тук поставете етикета за компонент, съдържащ CD8+ клетки върху спринцовка № 2 Тук поставете етикета за компонент, съдържащ CD4+ клетки върху спринцовка № 2 Отлепете оттук
Трета спринцовка обем [променливо поле] ml ИЛИ ИЗТРИЙТЕ	Тук поставете етикета за компонент, съдържащ CD8+ клетки върху спринцовка № 3 Тук поставете етикета за компонент, съдържащ CD4+ клетки върху спринцовка № 3 Отлепете оттук
Четвърта спринцовка обем [променливо поле] ml ИЛИ ИЗТРИЙТЕ	Тук поставете етикета за компонента, съдържащ CD8+ клетки върху спринцовка № 4 Тук поставете етикета за компонент, съдържащ CD4+ клетки върху спринцовка № 4 Отлепете оттук

4. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете продуктова информация.

Интравенозно приложение.

Не облъчвайте.

НЕ използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.

Преди употреба прочетете външната картонена опаковка, сертификата за освобождаване за инфузия (RfC) и листовката.

5. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

ЗАПАЗЕТЕ ТОЗИ ДОКУМЕНТ И СЕ ПОГРИЖЕТЕ ДА Е НАЛИЧЕН, КОГАТО СЕ ПРИГОТВЯТЕ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА BREYANZI

За да съобщите за притеснения или ако имате някакви въпроси, обадете се на:

Съхранявайте копие от този формуляр в медицинското досие на пациента.

Само за автоложна употреба.

6. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява и транспортира замразен в парна фаза на течен азот ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$). Да не се замразява повторно.

7. СРОК НА ГОДНОСТ И ДРУГА СПЕЦИФИЧНА ЗА ПАРТИДАТА ИНФОРМАЦИЯ

Информация за продукта

Произведено от:	
Дата на производство:	
Дата на изтичане срока на годност:	

8. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

9. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Информация за пациента

Име:		Фамилия:	
Дата на раждане:		Партида:	
ПРИСЪЕДИНЯВАН Е:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

11. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1631/001

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Breyanzi 1,1-70 x 10⁶ клетки/ml / 1,1-70 x 10⁶ клетки/ml инфузионна дисперсия
лизокабтаген маралевцел (химерен антигенен рецептор [CAR]-положителни жизнеспособни Т-клетки)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да Ви бъде приложено това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Вашият лекар ще Ви даде карта на пациента. Прочетете я внимателно и следвайте указанията, описани в нея.
- Винаги показвайте картата на пациента на лекаря или медицинската сестра при посещение или ако отидете в болница.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Breyanzi и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Breyanzi
3. Как се прилага Breyanzi
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Breyanzi
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Breyanzi и за какво се използва

Какво представлява Breyanzi

Breyanzi съдържа активното вещество лизокабтаген маралевцел, вид лечение, наречено „терапия с генетично модифицирани клетки“.

Breyanzi се произвежда от Вашите собствени бели кръвни клетки. Това означава, че се взема известно количество от кръвта Ви и се отделят белите кръвни клетки, които се изпращат в лаборатория, така че да може да бъдат модифицирани, за да се приготви Breyanzi.

За какво се използва Breyanzi

Breyanzi се използва за лечение на възрастни с вид рак на кръвта, наречен лимфом, който засяга лимфната тъкан и кара белите кръвни клетки да се разрастват неконтролируемо. Breyanzi се използва при:

- дифузен В-едроклетъчен лимфом
- високо малигнен (висок грейд) В-клетъчен лимфом
- първичен медиастинален дифузен В-едроклетъчен лимфом
- фоликуларен лимфом грейд 3В.

Как действа Breyanzi

- Клетките Breyanzi са генетично модифицирани, за да разпознават лимфомните клетки в организма Ви.

- Когато тези клетки се въведат обратно в кръвта Ви, те могат да разпознават и атакуват лимфоцитните клетки.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Breyanzi

Не трябва да Ви бъде приложен Breyanzi

- ако сте алергични към някоя от съставките на това лекарство (изброени в точка 6). Ако мислите, че е възможно да сте алергични, посъветвайте се с Вашия лекар.
- ако не можете да получите лечение (наречено „химиотерапия за изчерпване на лимфоцитите“), което намалява броя на белите кръвни клетки в кръвта (вижте също точка 3 „Как се прилага Breyanzi“).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар преди да Ви бъде приложен Breyanzi, ако:

- имате някакви проблеми с белите дробове или сърцето
- имате ниско кръвно налягане
- имате инфекция или други възпалителни заболявания. Инфекцията ще бъде лекувана преди да Ви бъде приложен Breyanzi.
- сте претърпели трансплантация на стволови клетки от друг човек през последните 4 месеца – трансплантираните клетки могат да атакуват Вашия организъм („болест на присадката срещу приемателя“), причинявайки симптоми като обрив, гадене, повръщане, диария и кръв в изпражненията
- забележите, че симптомите на Вашия рак се влошават. Тези симптоми включват повишена температура, чувство на слабост, нощно изпотяване, внезапна загуба на тегло
- сте имали хепатит В или С или инфекция с човешкия имунодефицитен вирус (ХИВ)
- сте имали ваксинация през последните 6 седмици или планирате такава в следващите няколко месеца. За повече информация вижте **“Живи ваксини”** по-долу.

Ако някое от гореизброените се отнася до Вас (или не сте сигурни), говорете с Вашия лекар преди прилагането на Breyanzi.

Пациентите, лекувани с Breyanzi, може да развият нови видове рак. Има съобщения за пациенти, които развиват рак, който започва във вид бели кръвни клетки, наречени Т-клетки, след лечение с Breyanzi и подобни лекарства. Говорете с Вашия лекар, ако забележите ново подуване на жлезите (лимфните възли) или промени в кожата, като например нови обриви или бучки.

Изследвания и прегледи

Преди да Ви бъде приложен Breyanzi, Вашият лекар ще:

- провери Вашите бели дробове, сърце и кръвно налягане
- провери за признаци на инфекция – всяка инфекция ще бъде лекувана, преди да получите Breyanzi
- провери за признаци на „болест на присадката срещу приемателя“, които може да се появят след трансплантация на стволови клетки от друг човек
- провери кръвта Ви за пикочна киселина и за броя на раковите клетки в кръвта Ви. Това ще покаже дали има вероятност да развиете състояние, наречено тумор-лизис синдром. Може да Ви бъдат дадени лекарства за предотвратяване на състоянието.
- провери дали Вашият рак се влошава
- провери за хепатит В и С и инфекция с ХИВ.

След като Ви бъде приложен Breyanzi

- Ако получите определени сериозни нежелани реакции, трябва незабавно да информирате Вашия лекар или медицинска сестра, тъй като може да Ви е необходимо лечение за тях. Вижте точка 4 в „Сериозни нежелани реакции“.

- Вашият лекар редовно ще проверява кръвната Ви картина, тъй като броят на кръвните Ви клетки може да се понижи.
- Останете близо до центъра за лечение, където Ви е приложен Breyanzi, за най-малко 4 седмици. Вижте точки 3 и 4.
- Не дарявайте кръв, органи, тъкани или клетки за трансплантация.

Ще бъдете помолени да се включите в регистър за най-малко 15 години, за да се разберат по-добре дългосрочните ефекти на Breyanzi.

Деца и юноши

Breyanzi не трябва да се прилага при деца или юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Breyanzi

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително такива без рецепта.

Вижте точка 3 за информация относно лекарствата, които ще Ви бъдат дадени преди прилагането на Breyanzi.

Лекарства, които влияят върху имунната Ви система

Преди да Ви бъде приложен Breyanzi, информирайте Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате някакви лекарства, които отслабват имунната Ви система, като:

- кортикостероиди.

Това се налага, тъй като тези лекарства може да намалят ефекта на Breyanzi.

Други лекарства за лечение на рак

Някои противоракови лекарства може да намалят ефекта на Breyanzi. Вашият лекар ще обмисли дали имате нужда от други лечения на рак.

Живи ваксини

Не трябва да Ви бъдат правени определени ваксини, наречени живи ваксини:

- през 6-те седмици преди да Ви бъде направен краткия курс на химиотерапия (наречен „химиотерапия за лимфоцитно изчерпване“) за подготвяне на организма Ви за Breyanzi
- по време на лечение с Breyanzi.
- след лечение, докато Вашата имунната система се възстановява.

Говорете с Вашия лекар, ако трябва да Ви бъдат направени някакви ваксинации.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство или химиотерапията за лимфоцитно изчерпване. Ефектите на Breyanzi при бременни или жени, които кърмят, не са известни и той може да навреди на Вашето дете преди да се роди или на Вашето кърмаче.

- Ако след лечение с Breyanzi сте бременна или мислите, че може да сте бременна, говорете незабавно с Вашия лекар.
- Преди започване на лечението ще Ви бъде направен тест за бременност. Breyanzi трябва да се прилага само ако резултатът показва, че не сте бременна.

Обсъдете с Вашия лекар дали имате нужда от контрацепция.

Обсъдете евентуална бременност с Вашия лекар, ако сте получили Breyanzi.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте, не работете с машини и не участвайте в дейности, които изискват да сте внимателни, в продължение на най-малко 8 седмици след лечението. Breyanzi може да причини сънливост, да намали концентрацията или да причини обърканост и гърчове (припадъци).

Breyanzi съдържа натрий, калий и диметилсулфоксид (ДМСО)

Това лекарство съдържа до 12,5 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 0,6% от препоръчителния максимален дневен прием на натрий за възрастен. До 8 флакона от това лекарство може да бъдат приложени на доза, която общо съдържа 100 mg натрий или 5% от препоръчителния максимален дневен прием на натрий за възрастен.

Това лекарство съдържа до 0,2 mmol (или 6,5 mg) калий на доза. Вашият лекар ще вземе предвид това съдържание на калий, ако бъбреците Ви не функционират правилно или сте на диета с контролиран прием на калий.

Това лекарство съдържа също ДМСО, който може да причини тежки реакции на свръхчувствителност.

3. Как се прилага Breyanzi

Карта на пациента

- Вашият лекар ще Ви даде Карта на пациента. Прочетете я внимателно и следвайте инструкциите в нея.
- Винаги показвайте Картата на пациента на лекаря или медицинската сестра, когато отидете на преглед или ако влезете в болница.

Даване на кръв за произвеждане на Breyanzi от Вашите бели кръвни клетки

Breyanzi е произведен от собствените Ви бели кръвни клетки.

- Вашият лекар ще вземе известно количество кръв от Вас като постави тръбичка (катетър) във вената Ви. Част от белите Ви кръвни клетки ще бъдат отделени от кръвта. Останалата част от кръвта ще се върне в тялото Ви. Това се нарича „левкофереза“ и може да отнеме от 3 до 6 часа. Може да се наложи този процес да се повтори.
- След това Вашите бели кръвни клетки ще бъдат изпратени за приготвяне на Breyanzi.

Други лекарства, които ще Ви бъдат приложени преди Breyanzi

- Няколко дни преди да Ви се приложи Breyanzi, ще Ви бъде направен кратък курс на химиотерапия. Целта е да се премахнат Вашите съществуващи бели кръвни клетки.
- Малко след като получите Breyanzi, ще Ви бъдат дадени парацетамол и антихистаминово лекарство. Това се прави за намаляване на риска от реакции, свързани с инфузията, и повишена температура.

Как се прилага Breyanzi

- Вашият лекар ще провери дали Breyanzi е приготвен от Вашата собствена кръв, като види дали информацията за самоличност на пациента върху етикетите на лекарството съответства на Вашите данни.
- Breyanzi се прилага чрез инфузия (вливане) чрез катетър във вена.
- Вие ще получите инфузии на CD8 положителните клетки, последвани веднага от инфузии на CD4 положителните клетки. Времето за инфузия е различно, но обикновено е по-малко от 15 минути за всеки от 2-та вида клетки.

След като Ви бъде приложен Breyanzi

- Останете близо до центъра за лечение, където Ви е приложен Breyanzi, за най-малко 4 седмици.
- През първата седмица след лечението ще трябва да се върнете в лечебния център 2 до 3 пъти, за да може Вашият лекар да провери дали лечението действа и да Ви помогне в случай на нежелани реакции. Вижте точки 2 и 4.

Ако пропуснете посещение

Обадете се на Вашия лекар или в медицинския център възможно най-скоро, за да насрочите друго посещение.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Уведомете веднага Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции, след като Ви бъде приложен Breyanzi:

- повишена температура, втрисане или треперене, чувство на умора, ускорена или неравномерна сърдечна дейност, чувство на замаяност и задух – това може да са признаци на сериозен проблем, наречен „синдром на освобождаване на цитокини“
- обърканост, понижено ниво на съзнание, затруднен говор или неясна реч, треперене (тремор), тревожност, замаяност и главоболие – това може да са симптоми на състояние, наречено невротоксичен синдром, свързан с имунни ефекторни клетки, или признаци на проблеми с нервната система
- усещане за топлина, повишена температура, втрисане или треперене – това може да са признаци на инфекция
Инфекциите могат да бъдат причинени от:
 - ниски нива на белите кръвни клетки, които помагат в борбата с инфекциите или
 - ниски нива на антитела, наречени „имуноглобулини“
- усещане за много силна умора, слабост или недостиг на въздух – това може да са признаци на ниски нива на червени кръвни клетки (анемия)
- кръвене или лесно образуване на синини – това може да са признаци на ниски нива на кръвни клетки, наречени тромбоцити.

Кажете веднага на Вашия лекар, ако получите която и да било от нежеланите реакции по-горе, след като Ви бъде приложен Breyanzi, защото може да имате нужда от спешно лечение.

Други възможни нежелани реакции

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- безсъние
- ниско кръвно налягане, включително признаци като замаяност, загуба на съзнание или промяна на зрението
- кашлица
- гадене или повръщане
- диария или запек
- стомашни болки
- подуване на глезените, ръцете, краката и лицето.

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- проблеми с равновесието или ходенето

- високо кръвно налягане, което може да включва признаци на много силно главоболие, изпотяване или проблеми със съня
- промени в зрението
- промени във вкуса на храната
- инсулт или мини инсулти
- изтръпване и мравучкане в краката или ръцете
- конвулсии или гърчове (припадъци)
- кръвни съсиреци или проблеми със съсирването на кръвта
- кръв в изпражненията
- намаляване на количеството урина
- реакции, свързани с инфузията – като виене на свят, висока температура и задух
- ниски нива на фосфати в кръвта
- ниски нива на кислород в кръвта
- обрив.

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- Нов вид рак, започващ развитието си в определен вид бели кръвни клетки, наречени Т-клетки (вторично злокачествено заболяване от Т-клетъчен произход)
- бързо разграждане на раковите клетки, в резултат на което в кръвта се отделят токсични отпадъчни продукти – признак може да бъде тъмна урина със симптоми като гадене или болка в страни на корема
- тежко възпалително заболяване – симптомите може да включват повишена температура, обрив, увеличен черен дроб, далак и лимфни възли
- сърдечна слабост, причиняваща задух и подуване на глезените
- течност около белите дробове
- слабост на мускулите на лицето
- оток на мозъка.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Breyanzi

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонените опаковки и етикета на флакона след „Годен до“ и „EXP“.

Да се съхранява замразен в парна фаза на течен азот ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Breyanzi

- **Активно вещество:** лизокабтаген маралевцел. Всеки флакон с 4,6 ml съдържа дисперсия на CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (компонент, състоящ се от CD8+клетки или компонент, състоящ се от CD4+ клетки) с количество на активното вещество в дозова единица $1,1 \times 10^6$ до 70×10^6 CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки/ml за всеки клетъчен компонент. Може да има до 4 флакона от всеки компонент, състоящ се от CD8+ или CD4+ клетки в зависимост от концентрацията на криоконсервираното лекарство.
- **Други съставки (помощни вещества):** Cryostor CS10 (съдържа диметилсулфоксид или ДМСО), натриев хлорид, натриев глюконат, натриев ацетат трихидрат, калиев хлорид, магнезиев хлорид, човешки албумин, N-ацетил-DL-триптофан, каприлова киселина, вода за инжекции. Вижте точка 2 „Breyanzi съдържа натрий, калий и диметилсулфоксид (ДМСО)“.

Това лекарство съдържа генетично модифицирани човешки кръвни клетки.

Как изглежда Breyanzi и какво съдържа опаковката

Breyanzi е клетъчна инфузионна дисперсия. Доставя се във флакони, съдържащи леко мътна до мътна, безцветна до жълта или кафеникаво-жълта дисперсия. Всеки флакон съдържа 4,6 ml клетъчна дисперсия на един от компоненти, съдържащи CD8+ или CD4+ клетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

BMS Netherlands Operations B.V.
Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
Нидерландия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Предпазни мерки преди работа със или приложение на лекарствения продукт

Breyanzi трябва да се транспортира в лечебното заведение в затворени, устойчиви на счупване и протичане опаковки.

Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, работещи с Breyanzi, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (да носят ръкавици, защитно облекло и предпазни очила), за да се избегне потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Приготвяне преди приложение

Преди размразяване на флаконите

- Уверете се, че самоличността на пациента съвпада с идентификаторите на пациента върху опаковката на изпращача.
- Breyanzi се състои от CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки, разработени като отделни компоненти, състоящи се от CD8⁺ и CD4⁺ клетки; за всеки клетъчен компонент има отделен сертификат за освобождаване за инфузия (RfIC). Прочетете RfIC (прикрепен вътре в опаковката на изпращача) за информация относно броя на спринцовките, от които се нуждаете, и обема на компонентите, състоящи се от CD8⁺ и CD4⁺ клетки, който трябва да се приложи (етикетите за спринцовки са предоставени с RfIC).
- Проверете времето за инфузия предварително и определете времето за начало на размразяването на Breyanzi, така че да е готов за инфузия, когато и пациентът е готов.

Забележка: След като флаконите с CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки (компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки и компонент, състоящ се от CD4⁺ клетки) бъдат извадени от замразеното съхранение, размразяването трябва да завърши и клетките да се приложат в рамките на 2 часа.

Размразяване на флаконите

- Уверете се, че самоличността на пациента съвпада с идентификаторите на пациента върху външната картонена опаковка и сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC).
- Извадете картонената опаковка на компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки и картонената опаковка на компонент, състоящ се от CD4⁺ клетки от външната картонена опаковка.
- Отворете всяка вътрешна картонена опаковка и визуално проверете флакона(ите) за повреда. Ако флаконите са повредени, свържете се с компанията.
- Извадете внимателно флаконите от картонените опаковки, поставете флаконите върху защитна подложка и размразете на стайна температура. Размразете всички флакони едновременно. **Внимавайте да държите компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки и компонент, състоящ се от CD4⁺ клетки отделно.**

Приготвяне на дозата

- Въз основа на концентрацията на CAR-положителни жизнеспособни Т-клетки за всеки компонент може да са необходими повече от един флакон от всеки от компоненти, състоящи се от CD8⁺ клетки и CD4⁺ клетки за достигане на дозата. За всеки получен флакон с компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки или компонент, състоящ се от CD4⁺ клетки трябва да се подготви отделна спринцовка.

Забележка: Обемът, който трябва да се изтегли и влее, може да се различава за всеки компонент.

- Всеки флакон от 5 ml съдържа общ обем за изтегляне от 4,6 ml компонент, състоящ се от CD8⁺ или CD4⁺ Т-клетки. Сертификатът за RFI за всеки компонент указва обема (ml) клетки, който трябва да се изтегли във всяка спринцовка. Използвайте най-малката необходима спринцовка с Luer-lock конектор (1 ml до 5 ml), за да изтеглите определения обем от всеки флакон. Спринцовка от 5 ml не трябва да се използва за обеми под 3 ml.
- **Подгответе първо спринцовката(ите) на компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки.** Уверете се, че идентификаторите на пациента на етикета за спринцовка на компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки съвпадат с идентификаторите на пациента върху етикета на флакона на компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки. Поставете етикетите за спринцовка

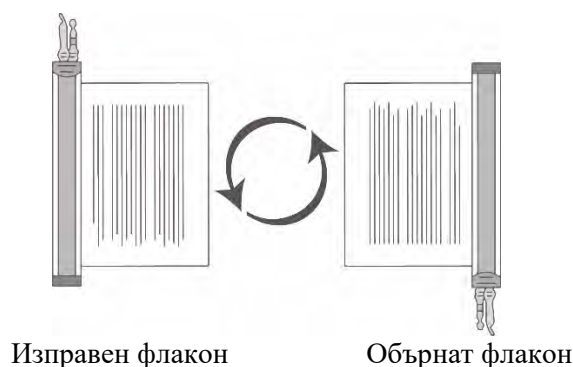
на компонента, състоящ се от CD8+ клетки върху спринцовката(ите), преди да изтеглите необходимия обем в спринцовката(ите).

- Повторете процеса за компонента, състоящ се от CD4+ клетки.

Забележка: Важно е да се уверите, че изтегленият обем от всеки клетъчен компонент, съвпада с обема, указан в съответния сертификат за освобождаване за инфузия (RfC).

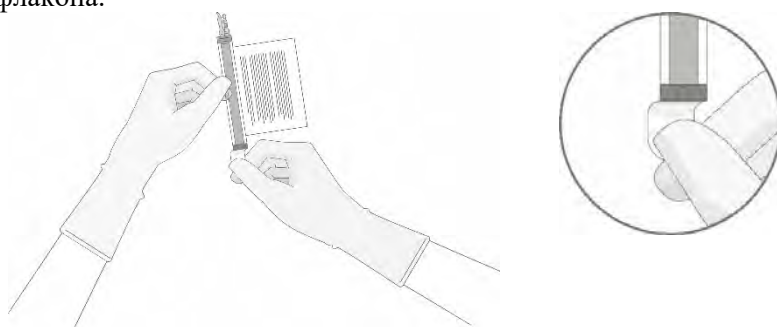
Изтеглянето на необходимия обем клетки от всеки флакон в отделна спринцовка трябва да се извърши, като се прилагат следните инструкции:

1. Дръжте размразения(те) флакон(и) изправен(и) и внимателно обърнете флакона(ите), за да смесите клетъчния продукт. Ако има образувани бучки, продължете да обръщате флакона(ите), докато бучките се диспергират и клетките изглеждат равномерно ресуспендирани.



2. Визуално проверете размразения(те) флакон(и) за повреди или протичане. Не използвайте, ако флаконът е повреден или ако бучките не се диспергират; свържете се с компанията. Течността във флаконите трябва да бъде леко мътна до мътна, безцветна до жълта или кафеникаво-жълта.
3. Отстранете алуминиевото покритие (ако има такова) от дъното на флакона и изтрийте септума с тампон със спирт. Оставете да изсъхне на въздух, преди да продължите.

ЗАБЕЛЕЖКА: Липсата на алуминиево покритие не влияе на стерилността на флакона.

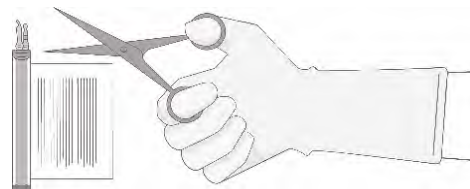


4. Дръжте флакона(ите) изправен(и), изрежете уплътнението на тръбичката в горната част на флакона непосредствено над филтъра, за да отворите въздушния отвор на флакона.

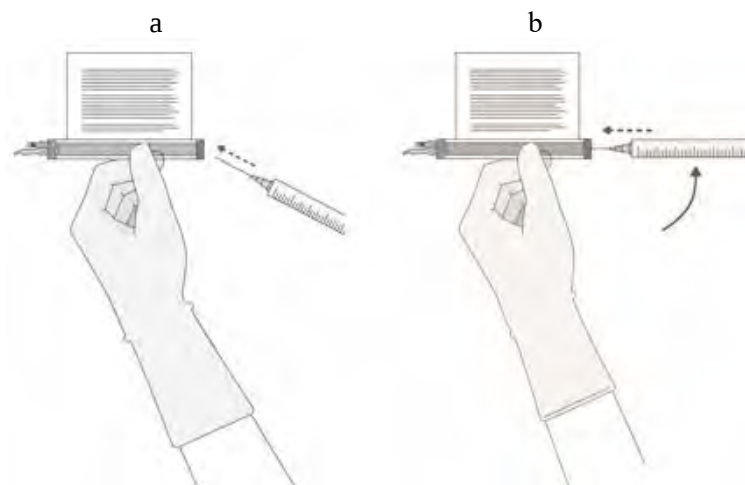
ЗАБЕЛЕЖКА: Внимавайте да изберете правилната тръбичка с филтъра. Изрежете САМО тръбичката с филтър.



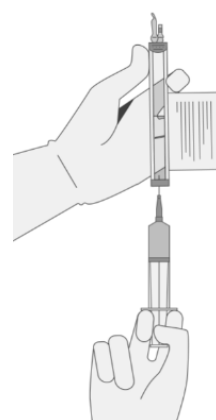
СРЕЖЕТЕ ТУК
Филтър



5. Дръжте игла 20G, 1–1 ½ инча, с отвора на върха на иглата далеч от септума на порта за изтегляне.
- Въведете иглата в септума под ъгъл 45°– 60°, за да пробие септума на порта за изтегляне.
 - Увеличавайте ъгъла на иглата постепенно, когато иглата навлезе във флакона.



6. БЕЗ да изтеглите въздух в спринцовката, бавно изтеглете таргетния обем (както е посочено в сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC)).



7. Преди да продължите внимателно огледайте спринцовката за наличие на частици. Ако има частици, свържете се с компанията.

8. Проверете дали обемът на компоненти, състоящи се от CD8⁺/CD4⁺ клетки съвпада с обема, указан за съответния компонент в сертификата за освобождаване за инфузия (RfIC).

След като обемът е проверен, поставете флакона и спринцовката в хоризонтално положение и изтеглете спринцовката/иглата от флакона.

Отделете внимателно иглата от спринцовката и сложете капачката на спринцовката.



9. Продължете да държите флакона хоризонтално и го върнете в картонената опаковка, за да избегнете изтичане от флакона.
10. Изхвърлете всяка неизползвана част от Breyanzi.

Приложение

- **НЕ** използвайте филтър за левкоцитно изчерпване.
- Уверете се, че има на разположение тоцилизумаб и оборудване за спешна помощ преди инфузията и по време на периода на възстановяване. В изключителния случай, когато тоцилизумаб не е наличен поради недостиг, посочен в каталога за недостиг на лекарства на Европейската агенция по лекарствата, уверете се, че в центъра са налични подходящи алтернативни мерки за лечение на CRS вместо тоцилизумаб.
- Уверете се, че самоличността на пациента съвпада с идентификаторите на пациента върху етикета на спринцовката, предоставена със съответния сертификат RFI.
- След като Breyanzi бъде изтеглен в спринцовките, продължете с приложението възможно най-скоро. Общото време от изваждането на Breyanzi за размразяване до приложението на пациента не трябва да надвишава 2 часа.
- Използвайте интравенозен инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за промиване на цялата инфузионна система преди и след прилагането на всеки компонент, състоящ се от CD8⁺ или CD4⁺ клетки.
- Приложете първо компонента, състоящ се от CD8⁺ клетки. Целият обем на компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки се прилага интравенозно със скорост на инфузията приблизително 0,5 ml/минута, като се използва най-близкият порт или Y-образно рамо („piggyback“).
- Ако са необходими повече от една спринцовка за пълната доза на компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки, прилагайте обема на всяка спринцовка последователно, без никакъв интервал между приложението на съдържанието на спринцовките (освен ако няма клинична причина за отлагане на дозата, например реакция, свързана с инфузията). След като се приложи компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки, промийте системата с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%).
- Приложете компонент, състоящ се от CD4⁺ клетки веднага след като приключи приложението на компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки, като използвате същите стъпки и скорост на инфузия, описани за компонент, състоящ се от CD8⁺ клетки. След приложението на компонент, състоящ се от CD4⁺ клетки, промийте системата с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), като използвате достатъчно разтвор, за да промиете системата и цялата дължина на интравенозния катетър. Времето за инфузия ще варира и обикновено ще бъде по-малко от 15 минути за всеки компонент.

Мерки, които трябва да се предприемат при случайна експозиция

При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материали от човешки произход. Работните повърхности и материали, които потенциално са били в контакт с Breynzi, трябва да се деконтаминират с подходящ дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Breynzi (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материали от човешки произход.