

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ κύτταρα/ml / $1,1-70 \times 10^6$ κύτταρα/ml διασπορά προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

2.1 Γενική περιγραφή

Το Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) είναι ένα φαρμακευτικό προϊόν το οποίο αποτελείται από γενετικά τροποποιημένα αυτόλογα κεκαθαρμένα T κύτταρα CD8⁺ και CD4⁺ έναντι του CD19, σε καθορισμένη σύνθεση, διαμολυσμένα ξεχωριστά *ex vivo* με τη χρήση ενός μη ικανού για αντιγραφή λεντιικού φορέα, ο οποίος εκφράζει έναν αντι-CD19 χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR), ο οποίος αποτελείται από μια περιοχή πρόσδεσης μεταβλητού τμήματος αντισώματος μονής αλυσίδας (scFv) προερχόμενη από ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού (mAb, FMC63) ειδικό για τον CD19, και ένα τμήμα της ενδοκυτταρικής συνδιεγερτικής περιοχής 4-1BB και των περιοχών σηματοδότησης της αλυσίδας ζ του CD3, και έναν μη λειτουργικό περικομμένο υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFRt).

2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Το Breyanzi περιέχει CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα, τα οποία αποτελούνται από μια καθορισμένη σύνθεση από τα κυτταρικά μέρη CD8⁺ και CD4⁺:

Κυτταρικό μέρος CD8⁺

Κάθε φιαλίδιο περιέχει lisocabtagene maraleucel σε συγκέντρωση ειδική για την παρτίδα αυτόλογων T κυττάρων γενετικά τροποποιημένων που εκφράζουν τον αντι-CD19 χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα). Το φαρμακευτικό προϊόν είναι συσκευασμένο σε ένα ή περισσότερα φιαλίδια που περιέχουν διασπορά $5,1-322 \times 10^6$ CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων ($1,1-70 \times 10^6$ CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα/ml) τα οποία έχουν εναιωρηθεί σε διάλυμα κρυσταλλικού μέσου.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4,6 ml του κυτταρικού μέρους CD8⁺.

Κυτταρικό μέρος CD4⁺

Κάθε φιαλίδιο περιέχει lisocabtagene maraleucel σε συγκέντρωση ειδική για την παρτίδα αυτόλογων T κυττάρων γενετικά τροποποιημένων που εκφράζουν τον αντι-CD19 χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα). Το φαρμακευτικό προϊόν είναι συσκευασμένο σε ένα ή περισσότερα φιαλίδια που περιέχουν διασπορά $5,1-322 \times 10^6$ CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων σε 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα/ml) τα οποία έχουν εναιωρηθεί σε διάλυμα κρυσταλλικού μέσου.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4,6 ml του κυτταρικού μέρους CD4⁺.

Για την επίτευξη της δόσης του Breyanzi, ενδέχεται να χρειαστούν πάνω από ένα φιαλίδια από καθένα από τα κυτταρικά μέρη CD8⁺ ή/και CD4⁺. Ο συνολικός όγκος δόσης και ο αριθμός των απαιτούμενων φιαλιδίων μπορεί να διαφέρουν για κάθε κυτταρικό μέρος.

Οι ποσοτικές πληροφορίες για κάθε κυτταρικό μέρος του φαρμακευτικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των φιαλιδίων (βλ. παράγραφο 6) που πρόκειται να χορηγηθούν, παρουσιάζονται στο πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC) που βρίσκεται μέσα στο καπάκι του κρυογονικού περιέκτη που χρησιμοποιείται για τη μεταφορά. Το RfIC για κάθε μέρος περιλαμβάνει τον συνολικό όγκο δόσης, τον αριθμό των απαιτούμενων φιαλιδίων και τον όγκο δόσης από κάθε φιαλίδιο, με βάση τη συγκέντρωση των κρυοσυντηρημένων CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων.

Έκδοχα με γνωστή δράση

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 12,5 mg νατρίου, 6,5 mg καλίου και 0,35 ml (7,5% v/v) διμεθυλοσουλφοξειδίου ανά φιαλίδιο (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διασπορά προς έγχυση (έγχυση).

Ελαφρώς αδιαφανής έως αδιαφανής, άχρωμη έως κίτρινη ή καφεκίτρινη διασπορά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Breyanzi ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα (DLBCL), υψηλής κακοήθειας λέμφωμα B κυττάρων (HGBCL), πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα B κύτταρα (PMBCL) και λεμφοζιδιακό λέμφωμα βαθμού 3B (FL3B), που έχουν υποτροπιάσει εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωση της χημειοανοσοθεραπείας πρώτης γραμμής ή είναι ανθεκτικοί σε αυτήν.

Το Breyanzi ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό DLBCL, PMBCL και FL3B, μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές συστηματικής θεραπείας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Breyanzi πρέπει να χορηγείται σε εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας.

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη ενός επαγγελματία υγείας με εμπειρία στην θεραπεία των αιματολογικών κακοηθειών και καταρτισμένο στη χορήγηση και τη διαχείριση ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με Breyanzi.

Σε περίπτωση συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS), πρέπει να είναι διαθέσιμη τουλάχιστον 1 δόση τοσιλιζουμάμπης και εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης ανά ασθενή πριν από την έγχυση του Breyanzi. Το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε μία επιπλέον δόση τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση. Στην απίθανη περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναγράφεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, θα πρέπει, πριν από την έγχυση, να υπάρχουν διαθέσιμα κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα, αντί της τοσιλιζουμάμπης, για την αντιμετώπιση του CRS.

Δοσολογία

Το Breyanzi προορίζεται για αυτόλογη χρήση (βλ. παράγραφο 4.4).

Η θεραπεία αποτελείται από μία εφάπαξ δόση για έγχυση που περιέχει διασπορά προς έγχυση CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων σε ένα ή περισσότερα φιαλίδια.

Η δόση-στόχος είναι 100×10^6 CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα (αποτελούμενη από μια αναλογία-στόχο 1:1 των κυτταρικών μερών CD4+ και CD8+) σε εύρος $44-120 \times 10^6$ CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη δόση, ανατρέξτε στο συνοδευτικό πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfC).

Η διαθεσιμότητα του Breyanzi πρέπει να επιβεβαιώνεται πριν από την έναρξη του σχήματος λεμφολυτικής χημειοθεραπείας.

Οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται κλινικά πριν από τη χορήγηση της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας και του Breyanzi για να διασφαλίζεται ότι δεν υπάρχουν λόγοι καθυστέρησης της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Προθεραπεία (λεμφολυτική χημειοθεραπεία)

Θα πρέπει να χορηγείται ένα σχήμα λεμφολυτικής χημειοθεραπείας, αποτελούμενο από κυκλοφωσφαμίδη $300 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ και φλουδαραβίνη $30 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$, ενδοφλεβίως για τρεις ημέρες. Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τη φλουδαραβίνη και την κυκλοφωσφαμίδη για πληροφορίες σχετικά με την προσαρμογή της δόσης σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας.

Το Breyanzi πρέπει να χορηγείται 2 έως 7 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας.

Εάν υπάρχει καθυστέρηση μεγαλύτερη των 2 εβδομάδων μεταξύ της ολοκλήρωσης της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας και της έγχυσης του Breyanzi, ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται ξανά σε λεμφολυτική χημειοθεραπεία πριν λάβει την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

Προθεραπευτική φαρμακευτική αγωγή

Συνιστάται η χορήγηση προθεραπευτικής φαρμακευτικής αγωγής με παρακεταμόλη και διφαινυδραμίνη (25-50 mg, ενδοφλεβίως ή από στόματος) ή άλλο H1-αντιισταμινικό εντός 30 έως 60 λεπτών πριν από την έγχυση του Breyanzi, προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης μιας αντίδρασης κατά την έγχυση.

Η προφυλακτική χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών πρέπει να αποφεύγεται, καθώς ενδέχεται να παρεμποδίσει τη δράση του Breyanzi (βλ. παράγραφο 4.4).

Παρακολούθηση μετά την έγχυση

- Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται 2-3 φορές κατά την πρώτη εβδομάδα μετά την έγχυση για σημεία και συμπτώματα ενδεχόμενου CRS, νευρολογικά συμβάντα και άλλες τοξικότητες. Οι ιατροί θα πρέπει να εξετάζουν το ενδεχόμενο νοσηλείας κατά την πρώτη εμφάνιση σημείων ή συμπτωμάτων του CRS και/ή νευρολογικών συμβάντων.
- Η συχνότητα με την οποία θα πρέπει να διεξάγεται η παρακολούθηση μετά την πρώτη εβδομάδα επαφίεται στην κρίση του ιατρού και θα πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες ώστε να παραμένουν κοντά σε εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV), τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) και τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV)

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη από HIV, HBV ή HCV.

Πρέπει να διεξάγεται έλεγχος για HIV, ενεργό HBV και ενεργό HCV πριν από τη συλλογή κυττάρων για την παρασκευή. Υλικό λευκαφαίρεσης από ασθενείς με ενεργό λοίμωξη από HIV ή HCV δεν θα γίνεται δεκτό για την παρασκευή (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 30 ml/λεπτό).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Breyanzi σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Τρόπος χορήγησης

Το Breyanzi προορίζεται μόνο για ενδοφλέβια χρήση.

Προετοιμασία του Breyanzi

Πριν από την απόψυξη των φιαλιδίων, πρέπει να επιβεβαιώνεται ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα μοναδικά στοιχεία ασθενούς που αναφέρονται στη συσκευασία αποστολής, στο εξωτερικό κουτί και στο πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC). Ο συνολικός αριθμός των φιαλιδίων που θα χορηγηθούν πρέπει επίσης να επιβεβαιώνεται με τις ειδικές πληροφορίες επισήμανσης για τον ασθενή στο πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC) (βλ. παράγραφο 4.4). Πρέπει να επικοινωνήσετε αμέσως με την εταιρεία, εάν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των επισημάνσεων και των αναγνωριστικών στοιχείων ασθενούς.

Χορήγηση

- ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.
- Βεβαιωθείτε ότι η τοσιλιζουμάμπη ή κατάλληλες εναλλακτικές (στην απίθανη περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναγράφεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων) και ο εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης είναι διαθέσιμα πριν από την έγχυση και κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάκαμψης.
- Βεβαιωθείτε ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά στοιχεία ασθενούς που αναγράφονται στην ετικέτα της σύριγγας η οποία περιλαμβάνεται στο αντίστοιχο πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC).
- Μόλις τα μέρη του Breyanzi αναρροφηθούν μέσα στις σύριγγες, προβείτε στη χορήγηση το συντομότερο δυνατό. Ο συνολικός χρόνος από τη στιγμή που το προϊόν θα βγει από την κατάψυξη φύλαξης έως τη στιγμή που θα χορηγηθεί στον ασθενή δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 2 ώρες.

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με την παρασκευή, τη χορήγηση, τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης και την απόρριψη του Breyanzi, βλ. παράγραφο 6.6

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι αντενδείξεις για τη λεμφολυτική χημειοθεραπεία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Πρέπει να εφαρμόζονται οι απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας με βάση τα κύτταρα. Προκειμένου να διασφαλιστεί η ιχνηλασιμότητα, το όνομα του

προϊόντος, ο αριθμός παρτίδας και το όνομα του υπό θεραπεία ασθενούς πρέπει να τηρούνται για ένα διάστημα 30 ετών μετά την ημερομηνία λήξης του προϊόντος.

Αυτόλογη χρήση

Το Breyanzi προορίζεται αποκλειστικά για αυτόλογη χρήση και δεν πρέπει σε καμία περίπτωση να χορηγείται σε άλλους ασθενείς. Το Breyanzi δεν πρέπει να χορηγείται εάν οι πληροφορίες στις ετικέτες των προϊόντων και στο πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfC) δεν αντιστοιχούν στην ταυτότητα του ασθενούς.

Λόγοι καθυστέρησης της θεραπείας

Λόγω των κινδύνων που συσχετίζονται με τη θεραπεία με Breyanzi, η έγχυση θα πρέπει να καθυστερεί εάν ένας ασθενής παρουσιάζει οποιαδήποτε από τις παρακάτω καταστάσεις:

- Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν έχουν αποδράμει (ιδιαίτερα πνευμονικά συμβάντα, καρδιακά συμβάντα ή υπόταση), συμπεριλαμβανομένων αυτών από προηγούμενες χημειοθεραπείες.
- Ενεργές μη ελεγχόμενες λοιμώξεις ή φλεγμονώδεις διαταραχές.
- Ενεργή νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD).

Σε περίπτωση καθυστερημένης έγχυσης του Breyanzi, βλ. παράγραφο 4.2.

Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Breyanzi δεν πρέπει να γίνονται δότες αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων για μεταμόσχευση.

Λέμφωμα κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)

Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση του Breyanzi σε ασθενείς με πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ. Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση του Breyanzi για δευτεροπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ (βλ. παράγραφο 5.1).

Προηγούμενη θεραπεία έναντι του CD19

Υπάρχει περιορισμένη κλινική εμπειρία με το Breyanzi σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί σε προηγούμενη θεραπεία έναντι του CD19 (βλ. παράγραφο 5.1). Είναι διαθέσιμα περιορισμένα κλινικά δεδομένα για ασθενείς αρνητικούς στο CD19 που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Breyanzi. Οι ασθενείς με αρνητική κατάσταση ως προς το CD19, βάσει ανοσοϊστοχημικής εξέτασης, εξακολουθούν να μπορούν να έχουν έκφραση του CD19. Θα πρέπει να εξετάζονται οι δυνητικοί κίνδυνοι και τα δυνητικά οφέλη που συσχετίζονται με τη θεραπεία των αρνητικών στο CD19 ασθενών με Breyanzi.

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

Μετά την έγχυση του Breyanzi μπορεί να παρουσιαστεί CRS, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων ή απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων. Για ασθενείς που είχαν λάβει μία προηγούμενη γραμμική θεραπείας για λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα (LBCL), ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 4 ημέρες (εύρος: 1 έως 63 ημέρες, με το ανώτατο όριο λόγω εμφάνισης CRS, χωρίς πυρετό, να αναφέρεται σε έναν ασθενή). Για ασθενείς που είχαν λάβει δύο ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας για LBCL, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 4 ημέρες (εύρος: 1 έως 14 ημέρες). Λιγότεροι από τους μισούς από όλους τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Breyanzi εκδήλωσαν CRS σε κάποιον βαθμό (παράγραφος 4.8).

Σε κλινικές μελέτες, το υψηλό φορτίο όγκου πριν από την έγχυση του Breyanzi συσχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση του CRS.

Για τη διαχείριση του CRS μετά την έγχυση του Breyanzi, χρησιμοποιήθηκε τοσιλιζουμάμπη ή/και ένα κορτικοστεροειδές (βλ. παράγραφο 4.8).

Παρακολούθηση και διαχείριση του CRS

Το CRS θα πρέπει να αναγνωρίζεται με βάση την κλινική εικόνα. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται και να λαμβάνουν θεραπεία για άλλες αιτίες πυρετού, υποξίας και υπότασης.

Πριν από την έγχυση του Breyanzi πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη στο κέντρο τουλάχιστον μία δόση τοσιλιζουμάμπης ανά ασθενή. Το κέντρο θεραπείας θα πρέπει να έχει πρόσβαση σε μία επιπλέον δόση τοσιλιζουμάμπης εντός 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση. Στην απίθανη περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναγράφεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα, αντί της τοσιλιζουμάμπης, για την αντιμετώπιση του CRS. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται 2-3 φορές κατά την πρώτη εβδομάδα μετά την έγχυση του Breyanzi στο εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας για σημεία και συμπτώματα του CRS. Η συχνότητα με την οποία θα πρέπει να διεξάγεται η παρακολούθηση μετά την πρώτη εβδομάδα επαφίεται στην κρίση του ιατρού και θα πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση. Θα πρέπει να δίνεται στους ασθενείς η συμβουλή να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα σε περίπτωση εμφάνισης σημείων ή συμπτωμάτων του CRS οποιαδήποτε στιγμή, και να υποβάλλονται αμέσως σε αγωγή.

Με το πρώτο σημείο του CRS, θα πρέπει να ξεκινήσει υποστηρικτική αγωγή με τοσιλιζουμάμπη ή τοσιλιζουμάμπη και κορτικοστεροειδή όπως αναγράφεται στον Πίνακα 1. Το Breyanzi συνεχίζει να εκπύσσεται μετά τη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης και κορτικοστεροειδών (βλ. παράγραφο 5.2).

Η καρδιακή και οργανική λειτουργία των ασθενών που παρουσιάζουν CRS θα πρέπει να παρακολουθείται στενά μέχρι την αποδρομή των συμπτωμάτων. Στην περίπτωση σοβαρού ή απειλητικού για τη ζωή CRS θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο παρακολούθησης σε επίπεδο μονάδας εντατικής θεραπείας και η υποστηρικτική θεραπεία.

Σε ασθενείς με σοβαρό ή ανθεκτικό CRS, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης για αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκύττωση/σύνδρομο ενεργοποίησης μακροφάγων (HLH/MAS). Η θεραπεία της HLH/του MAS θα πρέπει να χορηγείται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος.

Εάν πιθανολογείται συνυπάρχουσα νευρολογική τοξικότητα κατά τη διάρκεια του CRS, χορηγήστε:

- κορτικοστεροειδή σύμφωνα με την πιο επιθετική παρέμβαση βάσει του βαθμού του CRS και της νευρολογικής τοξικότητας στους Πίνακες 1 και 2
- τοσιλιζουμάμπη σύμφωνα με τον βαθμό του CRS στον Πίνακα 1
- αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή σύμφωνα με τον βαθμό νευρολογικής τοξικότητας στον Πίνακα 2.

Πίνακας 1. Κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαβάθμιση και τη διαχείριση του CRS

Βαθμός CRS^a	Τοσιλιζουμάμπη	Κορτικοστεροειδή^b
Βαθμός 1 Πυρετός	Εάν εμφανιστεί 72 ή περισσότερες ώρες μετά την έγχυση, αντιμετωπίστε συμπτωματικά. Εάν εμφανιστεί σε λιγότερο από 72 ώρες μετά την έγχυση, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης τοσιλιζουμάμπης 8 mg/kg IV για 1 ώρα (να μην υπερβαίνει τα 800 mg).	Εάν εμφανιστεί 72 ή περισσότερες ώρες μετά την έγχυση, αντιμετωπίστε συμπτωματικά. Εάν εμφανιστεί σε λιγότερο από 72 ώρες μετά την έγχυση, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης δεξαμεθαζόνης 10 mg IV κάθε 24 ώρες.

Βαθμός CRS^a	Τοσιλιζουμάμπη	Κορτικοστεροειδή^β
Βαθμός 2 Τα συμπτώματα χρήζουν μέτριας παρέμβασης και ανταποκρίνονται σε αυτή. Πυρετός, ανάγκη για οξυγόνο μικρότερη από κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου (FiO ₂) 40% ή υπόταση ανταποκρινόμενη στη χορήγηση υγρών ή στη χορήγηση χαμηλής δόσης ενός αγγειοσυσπαστικού φαρμάκου ή Βαθμού 2 οργανική τοξικότητα.	Χορηγήστε τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg IV για 1 ώρα (να μην υπερβαίνει τα 800 mg).	Εάν εμφανιστούν 72 ή περισσότερες ώρες μετά την έγχυση, εξετάστε το ενδεχόμενο χορήγησης δεξαμεθαζόνης 10 mg IV κάθε 12-24 ώρες. Εάν εμφανιστούν σε λιγότερο από 72 ώρες μετά την έγχυση, χορηγήστε δεξαμεθαζόνη 10 mg IV κάθε 12-24 ώρες.
	Εάν δεν υπάρχει βελτίωση εντός 24 ωρών ή υπάρχει ταχεία εξέλιξη, επαναλάβετε τη χορήγηση τοσιλιζουμάμπης και κλιμακώστε τη δόση και τη συχνότητα της δεξαμεθαζόνης (10-20 mg IV κάθε 6 έως 12 ώρες). Εάν δεν υπάρχει βελτίωση ή υπάρχει συνεχής ταχεία εξέλιξη, μεγιστοποιήστε τη δεξαμεθαζόνη, μεταβείτε σε μεθυλπρεδνιζολόνη υψηλής δόσης, 2 mg/kg, εάν απαιτείται. Μετά από 2 δόσεις τοσιλιζουμάμπης, εξετάστε το ενδεχόμενο χρήσης εναλλακτικών ανοσοκατασταλτικών. Μην υπερβαίνετε τις 3 δόσεις τοσιλιζουμάμπης σε διάστημα 24 ωρών ή τις 4 δόσεις συνολικά.	
Βαθμός 3 Τα συμπτώματα χρήζουν επιθετικής παρέμβασης και ανταποκρίνονται σε αυτή. Πυρετός, ανάγκη για οξυγόνο μεγαλύτερη από ή ίση με FiO ₂ 40% ή υπόταση που χρήζει χορήγησης υψηλής δόσης ή πολλαπλών αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων ή Βαθμού 3 οργανική τοξικότητα ή Βαθμού 4 τρανσαμινίτιδα.	Σύμφωνα με τον Βαθμό 2.	Χορηγήστε δεξαμεθαζόνη 10 mg IV κάθε 12 ώρες.
	Εάν δεν υπάρχει βελτίωση εντός 24 ωρών ή υπάρχει ταχεία εξέλιξη του CRS, κλιμακώστε τη χρήση τοσιλιζουμάμπης και κορτικοστεροειδών, όπως για τον Βαθμό 2.	
Βαθμός 4 Απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα. Ανάγκη για αναπνευστική υποστήριξη ή συνεχή φλεβο-φλεβική αιμοκάθαρση ή Βαθμού 4 οργανική τοξικότητα (εκτός από τρανσαμινίτιδα).	Σύμφωνα με τον Βαθμό 2.	Χορηγήστε δεξαμεθαζόνη 20 mg IV κάθε 6 ώρες.
	Εάν δεν υπάρχει βελτίωση εντός 24 ωρών ή υπάρχει ταχεία εξέλιξη του CRS, κλιμακώστε τη χρήση τοσιλιζουμάμπης και κορτικοστεροειδών, όπως για τον Βαθμό 2.	

^a Lee *et al*, 2014.

^β Εάν γίνει έναρξη κορτικοστεροειδών, συνεχίστε τη χορήγηση για τουλάχιστον 3 δόσεις ή έως την πλήρη αποδρομή των συμπτωμάτων και εξετάστε τη σταδιακή μείωση των κορτικοστεροειδών.

Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Νευρολογικές τοξικότητες, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου νευροτοξικότητας σχετιζόμενου με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICANS), οι οποίες μπορεί να είναι θανατηφόρες ή απειλητικές για τη ζωή, παρουσιάστηκαν μετά τη θεραπεία με Breyanzi, καθώς και ταυτόχρονα με το CRS, μετά την αποδρομή του CRS ή απουσία του CRS. Για ασθενείς που είχαν λάβει μία προηγούμενη γραμμική θεραπεία για LBCL, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου συμβάντος ήταν 8 ημέρες (εύρος: 1 έως 63 ημέρες) και για ασθενείς που είχαν λάβει δύο ή περισσότερες γραμμικές θεραπείες για LBCL, ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου συμβάντος ήταν 9 ημέρες (εύρος: 1 έως 66 ημέρες). Τα πιο συχνά νευρολογικά συμπτώματα περιλάμβαναν εγκεφαλοπάθεια, τρόμο, αφασία, παραλήρημα, ζάλη και κεφαλαλγία (βλ. παράγραφο 4.8).

Παρακολούθηση και διαχείριση των νευρολογικών τοξικοτήτων

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται 2-3 φορές κατά την πρώτη εβδομάδα μετά την έγχυση, στο εξειδικευμένο κέντρο θεραπείας για σημεία και συμπτώματα νευρολογικών τοξικοτήτων. Η συχνότητα με την οποία θα πρέπει να διεξάγεται η παρακολούθηση μετά την πρώτη εβδομάδα επαφίεται στην κρίση του ιατρού και θα πρέπει να συνεχίζεται για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση. Θα πρέπει να δίνεται στους ασθενείς η συμβουλή να αναζητούν άμεση ιατρική φροντίδα σε περίπτωση που εμφανιστούν σημεία και συμπτώματα νευρολογικής τοξικότητας οποιαδήποτε στιγμή και να υποβάλλονται αμέσως σε αγωγή.

Εάν πιθανολογείται νευρολογική τοξικότητα, η διαχείρισή της πρέπει να γίνει σύμφωνα με τις συστάσεις του Πίνακα 2. Άλλες αιτίες νευρολογικών συμπτωμάτων πρέπει να αποκλειστούν, συμπεριλαμβανομένων των αγγειακών συμβάντων. Για σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή νευρολογικές τοξικότητες θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική θεραπεία εντατικής φροντίδας.

Εάν πιθανολογείται συνυπάρχον CRS κατά τη διάρκεια της νευρολογικής τοξικότητας, χορηγήστε:

- Κορτικοστεροειδή σύμφωνα με την πιο επιθετική παρέμβαση βάσει του βαθμού του CRS και της νευρολογικής τοξικότητας στους Πίνακες 1 και 2
- Τοσιλιζουμάμπη σύμφωνα με τον βαθμό του CRS στον Πίνακα 1
- Αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή σύμφωνα με τον βαθμό νευρολογικής τοξικότητας στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Κατευθυντήριες οδηγίες διαβάθμισης και διαχείρισης της νευρολογικής τοξικότητας (NT) / συμπεριλαμβανομένου του ICANS

Βαθμός νευρολογικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων αρχικών συμπτωμάτων ^α	Κορτικοστεροειδή και αντιεπιληπτικά φάρμακα
Βαθμός 1* Ήπια ή ασυμπτωματική. ή Βαθμολογία ICE 7-9 ^β ή Κατεσταλμένο επίπεδο συνείδησης ^γ : αφυπνίζεται αυθόρμητα.	Έναρξη μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετιρακετάμη) ως προφυλακτική αγωγή για τις επιληπτικές κρίσεις. Εάν έχουν παρέλθει 72 ή περισσότερες ώρες μετά την έγχυση, παρατηρήστε τον ασθενή. Εάν έχουν παρέλθει λιγότερες από 72 ώρες μετά την έγχυση, χορηγήστε δεξαμεθαζόνη 10 mg IV κάθε 12 έως 24 ώρες για 2-3 ημέρες.
Βαθμός 2* Μέτρια. ή Βαθμολογία ICE 3-6 ^β ή Κατεσταλμένο επίπεδο συνείδησης ^γ : αφυπνίζεται από φωνή.	Έναρξη μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετιρακετάμη) ως προφυλακτική αγωγή για τις επιληπτικές κρίσεις. Δεξαμεθαζόνη 10 mg IV κάθε 12 ώρες για 2-3 ημέρες, ή περισσότερο για εμμένοντα συμπτώματα. Εξετάστε το ενδεχόμενο σταδιακής μείωσης για συνολική έκθεση σε κορτικοστεροειδή μεγαλύτερη από 3 ημέρες. Εάν δεν υπάρχει βελτίωση μετά από 24 ώρες ή παρουσιαστεί επιδείνωση της νευρολογικής τοξικότητας, αυξήστε τη δόση ή/και τη συχνότητα της δεξαμεθαζόνης έως τη μέγιστη δόση των 20 mg IV κάθε 6 ώρες. Εάν δεν υπάρχει βελτίωση μετά από άλλες 24 ώρες ή παρουσιαστούν ταχεία επιδείνωση των συμπτωμάτων ή απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές, χορηγήστε μεθυλπρεδνιζολόνη (δόση φόρτισης 2 mg/kg, ακολουθούμενη από 2 mg/kg διαιρεμένη σε 4 φορές ημερησίως, με σταδιακή μείωση εντός 7 ημερών).

Βαθμός νευρολογικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων αρχικών συμπτωμάτων ^a	Κορτικοστεροειδή και αντιεπιληπτικά φάρμακα
Βαθμός 3* Σοβαρή ή ιατρικά σημαντική αλλά όχι άμεσα απειλητική για τη ζωή, ενδείκνυται νοσηλεία ή παρατεταμένη νοσηλεία, προκαλεί αναπηρία. ή Βαθμολογία ICE 0-2^b <i>Εάν η βαθμολογία ICE είναι 0, αλλά ο ασθενής είναι αφυπνίσσιμος (π.χ., αφυπνισμένος με γενική αφασία) και ικανός να υποβληθεί σε αξιολόγηση.</i> ή Κατεσταλμένο επίπεδο συνείδησης^γ: αφυπνίζεται μόνο με απτικό ερέθισμα, ή επιληπτικές κρίσεις^γ, είτε: • κάθε κλινική επιληπτική κρίση, εστιακή ή γενικευμένη, που υποχωρεί ταχέως, ή • επιληπτικές κρίσεις χωρίς σπασμούς στο HEG που υποχωρούν με παρέμβαση, ή αυξημένη ICP^γ: εστιακό/εντοπισμένο οίδημα στη νευροαπεικόνιση.	Έναρξη μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετιρακετάμη) ως προφυλακτική αγωγή για τις επιληπτικές κρίσεις. Δεξαμεθαζόνη 10 έως 20 mg IV κάθε 8 έως 12 ώρες. Τα κορτικοστεροειδή δεν συνιστώνται για μεμονωμένες κεφαλαλγίες Βαθμού 3. Εάν δεν υπάρχει βελτίωση μετά από 24 ώρες ή παρουσιαστεί επιδείνωση της νευρολογικής τοξικότητας, κλιμακώστε σε μεθυλπρεδνιζολόνη (δόση και συχνότητα όπως για τον Βαθμό 2). Εάν πιθανολογείται εγκεφαλικό οίδημα, εξετάστε το ενδεχόμενο υπεραερισμού και υπερωσμωτικής θεραπείας. Χορηγήστε υψηλή δόση μεθυλπρεδνιζολόνης (1-2 g, επαναλάβετε κάθε 24 ώρες, εάν είναι απαραίτητο, με σταδιακή μείωση, όπως ενδείκνυται κλινικά) και κυκλοφωσφαμίδη 1,5 g/m².

Βαθμός νευρολογικής τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων αρχικών συμπτωμάτων^a	Κορτικοστεροειδή και αντιεπιληπτικά φάρμακα
Βαθμός 4* Απειλητική για τη ζωή. ή Βαθμολογία ICE 0^b ή Κατεσταλμένο επίπεδο συνείδησης^γ, είτε: - ο ασθενής είναι μη αφυπνίσσιμος ή χρειάζεται έντονα ή επαναλαμβανόμενα απτικά ερεθίσματα για να αφυπνιστεί, ή - λήθαργος ή κόμα, ή επιληπτικές κρίσεις^γ, είτε: - απειλητική για τη ζωή, παρατεταμένη επιληπτική κρίση (> 5 λεπτά), ή - επαναλαμβανόμενες επιληπτικές κρίσεις βάσει κλινικής εικόνας ή ηλεκτρικής δραστηριότητας, χωρίς επιστροφή στην αρχική κατάσταση ενδιαμέσως, ή κινητικά ευρήματα^γ: - βαθιά εστιακή κινητική αδυναμία, όπως ημιπάρεση ή παραπάρεση, ή αυξημένη ICP / εγκεφαλικό οίδημα^γ, με σημεία / συμπτώματα όπως: - διάχυτο εγκεφαλικό οίδημα στη νευροαπεικόνιση, ή - στάσεις απεγκεφαλισμού ή αποφλοώσης, ή - παράλυση του βου κρανιακού νεύρου, ή - οίδημα οπτικής θηλής, ή - τριάδα του Cushing.	Έναρξη μη κατασταλτικών, αντιεπιληπτικών φαρμάκων (π.χ. λεβετιρακετάμη) ως προφυλακτική αγωγή για τις επιληπτικές κρίσεις. Δεξαμεθαζόνη 20 mg IV κάθε 6 ώρες. Εάν δεν υπάρξει βελτίωση μετά από 24 ώρες ή παρουσιαστεί επιδείνωση της νευρολογικής τοξικότητας, κλιμακώστε σε μεθυλπρεδνιζολόνη (δόση και συχνότητα όπως για τον Βαθμό 2). Εάν πιθανολογείται εγκεφαλικό οίδημα, εξετάστε το ενδεχόμενο υπεραερισμού και υπερωσμωτικής θεραπείας. Χορηγήστε υψηλή δόση μεθυλπρεδνιζολόνης (1-2 g, επαναλάβετε κάθε 24 ώρες, εάν είναι απαραίτητο, με σταδιακή μείωση, όπως ενδείκνυται κλινικά) και κυκλοφωσφαμίδη 1,5 g/m².

HEG = Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ICE = Αξιολόγηση της Σχετιζόμενης με Ανοσοδραστικά Κύτταρα Εγκεφαλοπάθειας, ICP = ενδοκρανιακή πίεση

* Διαβάθμιση κατά CTCAE του NCI ή ASTCT/ICANS

^a Η διαχείριση καθορίζεται από το πιο σοβαρό συμβάν που δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλο αίτιο.

^b Εάν ο ασθενής είναι αφυπνίσσιμος και ικανός να υποβληθεί σε αξιολόγηση ICE, αξιολογήστε τις εξής παραμέτρους: Προσανατολισμός (όσον αφορά το έτος, τον μήνα, την πόλη, το νοσοκομείο = 4 βαθμοί), Κατονομασία (κατονομασία 3 αντικειμένων, π.χ., υπόδειξη ρολογιού, στυλό, κουμπιού = 3 βαθμοί), Εκτέλεση εντολών (π.χ., «Δείξτε μου δύο δάχτυλα» ή «Κλείστε τα μάτια και βγάλτε έξω τη γλώσσα σας» = 1 βαθμός), Γράψιμο (ικανότητα να γράψει μια τυπική πρόταση = 1 βαθμός) και Προσοχή (μέτρηση από το 100 προς τα κάτω ανά δέκα = 1 βαθμός). Εάν ο ασθενής είναι μη αφυπνίσσιμος και μη ικανός να υποβληθεί σε αξιολόγηση ICE (ICANS Βαθμού 4) = 0 βαθμοί.

^γ Μη αποδιδόμενο σε άλλο αίτιο.

Λοιμώξεις και εμπύρετη ουδετεροπενία

Το Breyanzi δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με κλινικά σημαντική ενεργή λοίμωξη ή φλεγμονώδη διαταραχή. Μετά από την λήψη αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των απειλητικών για τη ζωή ή των θανατηφόρων λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης πριν και μετά τη χορήγηση και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Θα πρέπει να χορηγείται προφυλακτική αντιμικροβιακή αγωγή σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες του ιδρύματος.

Μετά τη θεραπεία με Breyanzi έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς εμπύρετη ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.8) και ενδέχεται να συνυπάρχει με το CRS. Στην περίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας, η λοίμωξη θα πρέπει να αξιολογείται και να αντιμετωπίζεται με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος, υγρά και άλλη υποστηρικτική φροντίδα, όπως ενδείκνυται ιατρικά.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Breyanzi μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών/θανατηφόρων λοιμώξεων από την COVID-19. Θα πρέπει να δίνονται στους ασθενείς συμβουλές σχετικά με τη σημασία των μέτρων πρόληψης.

Επανενεργοποίηση ιού

Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, μπορεί να παρουσιαστεί επανενεργοποίηση ιού (π.χ. του HBV, του ανθρώπινου ερπητοϊού τύπου 6 [HHV-6]).

Οι εκδηλώσεις της επανενεργοποίησης ιού μπορεί να περιπλέξουν και να καθυστερήσουν τη διάγνωση και την κατάλληλη θεραπεία των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με τα CAR T κύτταρα. Θα πρέπει να πραγματοποιούνται κατάλληλες διαγνωστικές αξιολογήσεις προκειμένου οι εκδηλώσεις αυτές να διακρίνονται από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα CAR T κύτταρα.

Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με φαρμακευτικά προϊόντα που στοχεύουν τα B κύτταρα μπορεί να εμφανιστεί επανενεργοποίηση του HBV, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγεί σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο. Για ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό HBV, συνιστάται προφυλακτική αντιική κατασταλτική θεραπεία για την αποφυγή επανενεργοποίησης του HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Breyanzi και μετά από αυτήν (βλ. παράγραφο 5.1).

Ορολογικοί έλεγχοι

Πρέπει να πραγματοποιηθεί έλεγχος για HBV, HCV και HIV πριν από τη συλλογή των κυττάρων για παρασκευή (βλ. παράγραφο 4.2).

Παρατεταμένες κυτταροπενίες

Οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν κυτταροπενίες για αρκετές εβδομάδες μετά τη λεμφολυτική χημειοθεραπεία και τη θεραπεία με Breyanzi (βλ. παράγραφο 4.8). Οι αριθμοί των αιμοκυττάρων θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν και μετά τη χορήγηση του Breyanzi. Οι παρατεταμένες κυτταροπενίες θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Υπογαμμασφαιριναιμία

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Breyanzi μπορεί να εκδηλώσουν B κυτταρική απλασία που οδηγεί σε υπογαμμασφαιριναιμία. Υπογαμμασφαιριναιμία έχει παρατηρηθεί πολύ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Breyanzi (βλ. παράγραφο 4.8). Μετά τη θεραπεία τα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες, συμπεριλαμβανομένων προφυλάξεων από λοιμώξεις, προφυλακτικής χορήγησης αντιβιοτικών ή/και θεραπείας υποκατάστασης ανοσοσφαιρίνης.

Δευτεροπαθείς κακοήθειες μεταξύ άλλων με προέλευση από τα T κύτταρα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Breyanzi ενδέχεται να αναπτύξουν δευτεροπαθείς κακοήθειες. Έχουν υπάρξει αναφορές για κακοήθειες με προέλευση από τα T κύτταρα μετά από θεραπεία αιματολογικών κακοηθειών με CAR T-κύτταρα έναντι του BCMA ή του CD19, μεταξύ άλλων και με το Breyanzi. Κακοήθειες T-κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων των CAR-θετικών κακοηθειών, έχουν αναφερθεί εντός εβδομάδων και έως και αρκετά έτη μετά τη χορήγηση θεραπείας με CAR T-κύτταρα έναντι του BCMA ή του CD19. Υπήρξαν περιστατικά με θανατηφόρα έκβαση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται εφ' όρου ζωής για δευτεροπαθείς κακοήθειες. Σε περίπτωση

που παρουσιαστεί δευτεροπαθής κακοήθεια με προέλευση από τα T κύτταρα, θα πρέπει να επικοινωνήσετε με την εταιρεία για να λάβετε οδηγίες σχετικά με τη συλλογή δειγμάτων όγκου προς εξέταση.

Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)

TLS μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπείες με CAR T. Για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης TLS, οι ασθενείς με αυξημένο ουρικό οξύ ή υψηλό φορτίο όγκου θα πρέπει να λαμβάνουν αλλοπουρινόλη ή εναλλακτική προφυλακτική αγωγή πριν από την έγχυση του Breyanzi. Τα σημεία και συμπτώματα του TLS θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Με την έγχυση του Breyanzi ενδέχεται να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, ενδέχεται να οφείλονται στο διμεθυλοσουλφοξείδιο.

Μετάδοση λοιμογόνου παράγοντα

Παρόλο που το Breyanzi ελέγχεται για στειρότητα και μυκόπλασμα, υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων. Ως εκ τούτου, οι επαγγελματίες υγείας που χορηγούν Breyanzi πρέπει να παρακολουθούν τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων μετά τη θεραπεία και να λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία, εάν χρειαστεί.

Παρεμβολή σε ιολογικούς ελέγχους

Λόγω των περιορισμένων και μικρών τμημάτων πανομοιότυπων γενετικών πληροφοριών μεταξύ του λεντικού φορέα που χρησιμοποιείται για τη δημιουργία του Breyanzi και του HIV, ορισμένες δοκιμασίες ανίχνευσης νουκλεϊκού οξέος HIV (NAT) ενδέχεται να δώσουν ψευδώς θετικό αποτέλεσμα.

Προηγούμενη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (GVHD)

Δεν συνιστάται να λαμβάνουν τη θεραπεία ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων και υποφέρουν από ενεργό οξεία ή χρόνια GVHD, λόγω του δυνητικού κινδύνου επιδείνωσης της GVHD από το Breyanzi.

Μακροχρόνια παρακολούθηση

Οι ασθενείς αναμένεται να εγγραφούν σε μητρώο και θα παρακολουθούνται στο μητρώο αυτό για την καλύτερη κατανόηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Breyanzi.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 12,5 mg νατρίου ανά φιαλίδιο που ισοδυναμεί με 0,6% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής για έναν ενήλικα.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,2 mmol (ή 6,5 mg) καλίου ανά φιαλίδιο. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή ασθενείς σε δίαιτα ελεγχόμενου καλίου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων στον άνθρωπο.

Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του EGFR)

Η μακροχρόνια παραμονή των CAR T κυττάρων μπορεί να επηρεαστεί από την επακόλουθη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του EGFR, ωστόσο υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την κλινική χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του EGFR σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Breyanzi.

Εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια που περιέχουν ζώντες ιούς κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Breyanzi δεν έχει μελετηθεί. Ως προληπτικό μέτρο, ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δεν συνιστάται για τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από την έναρξη της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Breyanzi και μέχρι την ανοσολογική αποκατάσταση μετά τη θεραπεία.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η κατάσταση των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία ως προς την εγκυμοσύνη θα πρέπει να εξακριβώνεται με τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Breyanzi.

Ανατρέξτε στις πληροφορίες συνταγογράφησης για τη φλουδαραβίνη και την κυκλοφωσφαμίδη για πληροφορίες σχετικά με την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε λεμφολυτική χημειοθεραπεία.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα έκθεσης για τη διατύπωση σύστασης ως προς τη διάρκεια χρήσης της αντισύλληψης μετά τη θεραπεία με Breyanzi.

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του lisocabtagene maraleucel σε εγκύους γυναίκες. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας σε ζώα για να αξιολογηθεί αν είναι επιβλαβές για το έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα (βλ. παράγραφο 5.3).

Δεν είναι γνωστό εάν το lisocabtagene maraleucel έχει τη δυνατότητα να μεταφερθεί στο έμβρυο. Με βάση τον μηχανισμό δράσης, εάν τα διαμολυσμένα κύτταρα διέλθουν από τον πλακούντα, μπορεί να προκαλέσουν εμβρυϊκή τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της λεμφοπενίας B-κυττάρων. Συνεπώς, το Breyanzi δεν συνιστάται σε έγκυες γυναίκες ή γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης. Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τους δυνητικούς κινδύνους για το έμβρυο. Το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης μετά τη θεραπεία με το Breyanzi θα πρέπει να συζητηθεί με τον θεράποντα ιατρό.

Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αξιολόγησης των επιπέδων ανοσοσφαιρίνης και B-κυττάρων σε νεογνήνητα βρέφη μητέρων που έλαβαν τη θεραπεία.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το lisocabtagene maraleucel απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα ή μεταφέρεται στο θηλάζον παιδί. Οι γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο για το θηλάζον παιδί.

Γονιμότητα

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με την επίδραση του lisocabtagene maraleucel στη γονιμότητα.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Breyanzi ενδέχεται να έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Λόγω του ενδεχομένου εμφάνισης νευρολογικών συμβάντων με το Breyanzi, συμπεριλαμβανομένης της μεταβολής της νοητικής κατάστασης ή των επιληπτικών κρίσεων, οι ασθενείς που λαμβάνουν Breyanzi θα πρέπει να απέχουν από την οδήγηση ή τον χειρισμό βαρέων ή δυνητικά επικίνδυνων μηχανημάτων για τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά την έγχυση του Breyanzi.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ασθενείς που είχαν λάβει μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας για LBCL

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτήν την παράγραφο χαρακτηρίστηκαν σε 177 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε έγχυση με Breyanzi από τις 3 συγκεντρωτικές μελέτες TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] και TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, κοόρτη 2].

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού ήταν ουδετεροπενία (71%), αναιμία (45%), CRS (45%) και θρομβοπενία (43%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν CRS (12%), ουδετεροπενία (3%), βακτηριακές λοιμώξεις διαταραχές (3%), λοίμωξη από μη προσδιορισμένο παθογόνο (3%), θρομβοπενία (2%), εμπύρετη ουδετεροπενία (2%), πυρεξία (2%), αφασία (2%), κεφαλαλγία (2%), συγχυτική κατάσταση (2%), πνευμονική εμβολή (2%), αναιμία (1%), αιμορραγία ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα (1%) και τρόμος (1%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου περιλάμβαναν ουδετεροπενία (68%), θρομβοπενία (33%), αναιμία (31%), λεμφοπενία (17%), λευκοπενία (17%), εμπύρετη ουδετεροπενία (5%) και βακτηριακές λοιμώξεις (5%).

Ασθενείς που είχαν λάβει δύο ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας για LBCL

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που περιγράφονται σε αυτήν την παράγραφο χαρακτηρίστηκαν σε 384 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε έγχυση με Breyanzi από 4 συγκεντρωτικές μελέτες (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, κοόρτη 1, 3 και 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] και OUTREACH [017007]).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οποιουδήποτε βαθμού ήταν ουδετεροπενία (68%), αναιμία (45%), CRS (38%), κόπωση (37%) και θρομβοπενία (36%).

Οι πιο συχνές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν CRS (18%), λοίμωξη από μη προσδιορισμένο παθογόνο (6%), πυρεξία (4%), εγκεφαλοπάθεια (4%), εμπύρετη ουδετεροπενία (4%), ουδετεροπενία (3%), θρομβοπενία (3%), αφασία (3%), βακτηριακές λοιμώξεις διαταραχές (3%), τρόμος (3%), συγχυτική κατάσταση (3%), αναιμία 2% και υπόταση (2%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες Βαθμού 3 ή υψηλότερου περιλάμβαναν ουδετεροπενία (64%), αναιμία (34%), θρομβοπενία (29%), λευκοπενία (25%), λεμφοπενία (9%), λοίμωξη από μη προσδιορισμένο παθογόνο (8%) και εμπύρετη ουδετεροπενία (8%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών βασίζονται σε συγκεντρωτικά δεδομένα από 6 μελέτες (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, κοόρτη 1, 2, 3 και 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003] και PILOT [017006]), σε 561 ενήλικες ασθενείς και από αναφορές μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην

αγορά, εντός του εύρους δόσης των 44-120 x 10⁶ CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων, με υποτροπιάζον/ανθεκτικό (R/R) LBCL, που οριζόταν ως DLBCL, HGBCL, PMBCL και FL3B, οι οποίοι έλαβαν μία δόση lisocabtagene paraleucel. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες βασίζονται στις συχνότητες των ανεπιθύμητων συμβάντων οποιασδήποτε αιτιολογίας, όπου ένα ποσοστό των συμβάντων για μια ανεπιθύμητη ενέργεια ενδέχεται να έχει άλλα αίτια.

Οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται παρακάτω. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα βάσει του MedDRA και ανά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Σε κάθε κατηγορία συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που αναγνωρίστηκαν με το Breyanzi

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις ^a	Πολύ συχνές	Λοιμώξεις – μη προσδιορισμένο παθογόνο Βακτηριακές λοιμώξεις διαταραχές
	Συχνές	Ιογενείς λοιμώξεις διαταραχές Μυκητιασικές λοιμώξεις διαταραχές
Καλοήγη, κακοήγη και μη προσδιορισμένα νεοπλασμάτα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές	Δευτεροπαθής κακοήθεια με προέλευση από τα T κύτταρα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία Αναιμία Θρομβοπενία Λευκοπενία Λεμφοπενία
	Συχνές	Εμπύρετη ουδετεροπενία Υποϊνωδογοναιμία
	Όχι συχνές	Πανκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Πολύ συχνές	Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών Υπογαμμασφαιριναιμία
	Όχι συχνές	Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκύτωση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υποφωσφοραιμία
	Όχι συχνές	Σύνδρομο λύσης όγκου
Ψυχιατρικές διαταραχές	Πολύ συχνές	Αϋπνία
	Συχνές	Παραλήρημα ^b Άγχος

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία ^γ Εγκεφαλοπάθεια ^δ Ζάλη ^ε Τρόμος ^{στ}
	Συχνές	Αφασία ^ζ Περιφερική νευροπάθεια ^η Οπτική διαταραχή ^θ Αταξία ^ι Διαταραχή της γεύσης ^{ια} Παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο ^{ιβ} Διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου ^{ιγ} Επιληπτική κρίση ^{ιδ}
	Όχι συχνές	Παράλυση προσώπου Εγκεφαλικό οίδημα
	Μη γνωστής συχνότητας	Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με ανοσοδραστικά κύτταρα*
Καρδιακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Ταχυκαρδία
	Συχνές	Αρρυθμία ^{ιε}
	Όχι συχνές	Καρδιομυοπάθεια
Αγγειακές διαταραχές	Πολύ συχνές	Υπόταση
	Συχνές	Υπέρταση Θρόμβωση ^{ιστ}
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Βήχας Δύσπνοια ^{ιζ}
	Συχνές	Υπεξωκοτική συλλογή Υποξία
	Όχι συχνές	Πνευμονικό οίδημα
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία Διάρροια Δυσκοιλιότητα Κοιλιακό άλγος Έμετος
	Συχνές	Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα ^{ιη}
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Οξεία νεφρική βλάβη ^{ιθ}
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση Πυρεξία Οίδημα ^{ικ}
	Συχνές	Ρίγη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Συχνές	Αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση

* Το συμβάν δεν καταγράφηκε συστηματικά στις κλινικές δοκιμές.

^α Οι λοιμώξεις και παρασιτώσεις είναι ομαδοποιημένες ανά όρο ομάδας υψηλού επιπέδου κατά MedDRA.

^β Το παραλήρημα περιλαμβάνει διέγερση, παραλήρημα, παραληρητική ιδέα, αποπροσανατολισμό, ψευδαίσθηση, ψευδαίσθηση οπτική, ευερεθιστότητα, ανησυχία.

^γ Η κεφαλαλγία περιλαμβάνει κεφαλαλγία, ημικρανία, ημικρανία με αύρα, κεφαλαλγία από παραρρινοκολίτιδα.

^δ Η εγκεφαλοπάθεια περιλαμβάνει αμνησία, νοητική διαταραχή, συγχυτική κατάσταση, διαταραχή αποπροσωποποίησης/αποπραγματοποίησης, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, διαταραχή στην προσοχή, εγκεφαλοπάθεια, επίπεδο συνείδησης, λήθαργο, λευκοεγκεφαλοπάθεια, απώλεια συνείδησης, επηρεασμένη μνήμη, επηρεασμένη διανοητική κατάσταση, μεταβολές της νοητικής κατάστασης, παράνοια, υπνηλία, εμβροντησία.

^ε Η ζάλη περιλαμβάνει ζάλη, ορθοστατική ζάλη, προσυγκοπή, συγκοπή.

^{στ} Ο τρόμος περιλαμβάνει ιδιοπαθή τρόμο, τρόμο κατά τις εκούσιες κινήσεις, τρόμο σε ηρεμία, τρόμο.

^ζ Η αφασία περιλαμβάνει αφασία, αποδιοργανωμένο λόγο, δυσαρθρία, δυσφωνία, βραδύ λόγο.

^η Η περιφερική νευροπάθεια περιλαμβάνει απομυελινωτική πολυνευροπάθεια, υπεραίσθησία, υπαισθησία, ελάττωση αντανάκλαστικών, νευροπάθεια περιφερική, παραισθησία, περιφερική κινητική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, απώλεια αισθητικότητας.

^θ Η οπτική διαταραχή περιλαμβάνει τύφλωση, τύφλωση μονόπλευρη, βλεμματική παράλυση, μυδρίαση, νυσταγμός, όραση θαμπή, έλλειμμα στα οπτικά πεδία, οπτική δυσλειτουργία.

^ι Η αταξία περιλαμβάνει αταξία, διαταραχή βάδισης.

^{ια} Η διαταραχή της γεύσης περιλαμβάνει δυσγευσία, διαταραχή της γεύσης.

^{ιβ} Το παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο περιλαμβάνει διαταραχή ισορροπίας, δυσδιαδοχοκινησία, δυσκινησία, δυσμετρία, μείωση συντονισμού χεριού-ματιού.

^{ιγ} Η διαταραχή των αγγείων του εγκεφάλου περιλαμβάνει εγκεφαλικό έμφρακτο, θρόμβωση εγκεφαλικής φλέβας, αιμορραγία ενδοκρανιακή, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.

^{ιδ} Η επιληπτική κρίση περιλαμβάνει επιληπτική κρίση, επιληπτική κατάσταση (status epilepticus).

^{ιε} Η αρρυθμία περιλαμβάνει αρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή, κολποκοιλιακό αποκλεισμό πλήρη, κολποκοιλιακό αποκλεισμό δευτέρου βαθμού, υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, κοιλιακή ταχυκαρδία.

^{ιστ} Η θρόμβωση περιλαμβάνει εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, εμβολή, εμβολή φλεβική, πνευμονική εμβολή, θρόμβωση, θρόμβωση κοίτης φλέβας, φλεβική θρόμβωση, φλεβική θρόμβωση άκρου.

^{ις} Η δύσπνοια περιλαμβάνει οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, δύσπνοια, δύσπνοια μετά κόπωση, αναπνευστική ανεπάρκεια.

^{ιζ} Η αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα περιλαμβάνει γαστρορραγία, αιμορραγία γαστρικού έλκους, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα, αιματοχεσία, αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα, μέλαινα, αιμορραγία του ορθού, αιμορραγία ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα.

^θ Η οξεία νεφρική βλάβη περιλαμβάνει οξεία νεφρική βλάβη, κρεατινίνη αίματος αυξημένη, ρυθμό σπειραματικής διήθησης μειωμένο, νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία, νεφρική κάκωση.

^κ Το οίδημα περιλαμβάνει γενικευμένο οίδημα, εντοπισμένο οίδημα, οίδημα, οίδημα γεννητικών οργάνων, περιφερικό οίδημα, περιφερική διόγκωση, οίδημα οσχέου, διόγκωση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών

Για ασθενείς που είχαν λάβει μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας για LBCL, CRS παρουσιάστηκε στο 45% των ασθενών, 1% εκ των οποίων εμφάνισε CRS Βαθμού 3 (χωρίς θανατηφόρα συμβάντα). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 4 ημέρες (εύρος: 1 έως 63 ημέρες, με το ανώτατο όριο λόγω εμφάνισης CRS, χωρίς πυρετό, να αναφέρεται σε έναν ασθενή) και η διάρκεια διάρκειας του CRS ήταν 4 ημέρες (εύρος: 1 έως 16 ημέρες).

Οι πιο συχνές εκδηλώσεις του CRS περιλάμβαναν πυρεξία (44%), υπόταση (12%), ρίγη (5%), υποξία (5%), ταχυκαρδία (4%), κεφαλαλγία (3%) και κόπωση (2%).

Σε κλινικές μελέτες, 42 από 177 (24%) ασθενείς έλαβαν για το CRS τοσιλιζουμάμπη ή/και ένα κορτικοστεροειδές μετά την έγχυση του Breyanzi. Δεκαοκτώ (10%) ασθενείς έλαβαν μόνο τοσιλιζουμάμπη, 24 (14%) ασθενείς έλαβαν τοσιλιζουμάμπη και ένα κορτικοστεροειδές και κανένας ασθενής δεν έλαβε μόνο κορτικοστεροειδή.

Για ασθενείς που είχαν λάβει δύο ή περισσότερες γραμμές για LBCL, CRS παρουσιάστηκε στο 38% των ασθενών, 2% εκ των οποίων εμφάνισαν CRS Βαθμού 3 ή 4 (σοβαρό ή απειλητικό για τη ζωή). Δεν υπήρξαν θανατηφόρα συμβάντα. Μεταξύ των ασθενών που απεβίωσαν μετά τη λήψη του Breyanzi, 4 είχαν συνεχιζόμενα συμβάντα CRS τη στιγμή του θανάτου. Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση ήταν 4 ημέρες (εύρος: 1 έως 14 ημέρες) και η διάρκεια διάρκειας ήταν 5 ημέρες (εύρος: 1 έως 17 ημέρες).

Οι πιο συχνές εκδηλώσεις του CRS περιλάμβαναν πυρεξία (38%), υπόταση (18%), ταχυκαρδία (13%), ρίγη (9%) και υποξία (8%).

Σε κλινικές μελέτες, 74 από 384 (19%) ασθενείς έλαβαν για το CRS τοσιλιζουμάμπη ή/και ένα κορτικοστεροειδές μετά την έγχυση του Breyanzi. Τριάντα επτά (10%) ασθενείς έλαβαν τοσιλιζουμάμπη μόνο, 29 (8%) έλαβαν τοσιλιζουμάμπη και ένα κορτικοστεροειδές και 8 (2%) έλαβαν κορτικοστεροειδή μόνο. Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

Νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Για ασθενείς που είχαν λάβει μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας για LBCL, νευρολογικές τοξικότητες σχετιζόμενες με τα CAR T κύτταρα, οι οποίες αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή,

παρουσιάστηκαν στο 18% των ασθενών που έλαβαν Breyanzi, συμπεριλαμβανομένου Βαθμού 3 στο 5% των ασθενών (χωρίς θανατηφόρα συμβάντα). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου συμβάντος ήταν 8 ημέρες (εύρος: 1 έως 63 ημέρες). Το 97% όλων των νευρολογικών τοξικοτήτων παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 εβδομάδων μετά την έγχυση του Breyanzi. Η διάμεση διάρκεια των νευρολογικών τοξικοτήτων ήταν 6 ημέρες (εύρος: 1 έως 89 ημέρες).

Οι πιο συχνές νευρολογικές τοξικότητες περιλάμβαναν εγκεφαλοπάθεια (10%), τρόμο (8%), αφασία (5%), ζάλη (2%) και κεφαλαλγία (1%).

Για ασθενείς που είχαν λάβει δύο ή προηγούμενες γραμμές θεραπείας για LBCL, νευρολογικές τοξικότητες σχετιζόμενες με τα CAR T κύτταρα, οι οποίες αξιολογήθηκαν από τον ερευνητή, παρουσιάστηκαν στο 26% των ασθενών που έλαβαν Breyanzi, συμπεριλαμβανομένου Βαθμού 3 ή 4 στο 10% των ασθενών (χωρίς θανατηφόρα συμβάντα). Ο διάμεσος χρόνος έως την εμφάνιση του πρώτου συμβάντος ήταν 9 ημέρες (εύρος: 1 έως 66 ημέρες). Το 99% όλων των νευρολογικών τοξικοτήτων παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια των πρώτων 8 εβδομάδων μετά την έγχυση του Breyanzi. Η διάμεση διάρκεια των νευρολογικών τοξικοτήτων ήταν 10 ημέρες (εύρος: 1 έως 84 ημέρες).

Οι πιο συχνές νευρολογικές τοξικότητες περιλάμβαναν εγκεφαλοπάθεια (18%), τρόμο (9%), αφασία (8%), παραλήρημα (7%), κεφαλαλγία (4%), αταξία (3%) και ζάλη (3%). Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Breyanzi έχουν επίσης παρουσιαστεί επιληπτικές κρίσεις (2%) και εγκεφαλικό οίδημα (0,3%). Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης νευρολογικών τοξικοτήτων, βλ. παράγραφο 4.4.

Υπήρξαν αναφορές θανατηφόρων συμβάντων ICANS μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά.

Εμπύρετη ουδετεροπενία και λοιμώξεις

Εμπύρετη ουδετεροπενία παρατηρήθηκε στο 7% των ασθενών μετά τη λήψη του Breyanzi, οι οποίοι είχαν λάβει μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας για LBCL, και στο 9% των ασθενών μετά τη λήψη του Breyanzi, οι οποίοι είχαν λάβει δύο ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας.

Για ασθενείς που είχαν λάβει μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας για LBCL, λοιμώξεις (όλων των βαθμών) παρουσιάστηκαν στο 25% των ασθενών. Λοιμώξεις Βαθμού 3 ή υψηλότερου παρουσιάστηκαν στο 10% των ασθενών. Λοιμώξεις Βαθμού 3 ή υψηλότερου από μη προσδιορισμένο παθογόνο παρουσιάστηκαν στο 3% των ασθενών, βακτηριακές λοιμώξεις παρουσιάστηκαν στο 5%, ενώ ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις παρουσιάστηκαν στο 2% και δεν παρουσιάστηκαν σε κανέναν ασθενή, αντίστοιχα.

Για ασθενείς που είχαν λάβει δύο ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας για LBCL, λοιμώξεις (όλων των βαθμών) παρουσιάστηκαν στο 38% των ασθενών. Λοιμώξεις Βαθμού 3 ή υψηλότερου παρουσιάστηκαν στο 12% των ασθενών. Λοιμώξεις Βαθμού 3 ή υψηλότερου από μη προσδιορισμένο παθογόνο παρουσιάστηκαν στο 8% των ασθενών, βακτηριακές λοιμώξεις παρουσιάστηκαν στο 4% των ασθενών, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις στο 1% των ασθενών.

Ευκαιριακές λοιμώξεις (όλων των βαθμών) έχουν παρατηρηθεί στο 2% των 177 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Breyanzi, οι οποίοι είχαν λάβει μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας για LBCL, με το 1% των ασθενών να παρουσίασε ευκαιριακές λοιμώξεις Βαθμού 3 ή υψηλότερου. Ευκαιριακές λοιμώξεις (όλων των βαθμών) έχουν παρατηρηθεί στο 3% των 384 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Breyanzi, οι οποίοι είχαν λάβει δύο ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας για LBCL, με το 1% των ασθενών να παρουσίασε ευκαιριακές λοιμώξεις Βαθμού 3 ή υψηλότερου.

Δεν αναφέρθηκαν θανατηφόρες λοιμώξεις από τους 177 ασθενείς που έλαβαν Breyanzi, οι οποίοι είχαν λάβει μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας για LBCL. Τέσσερις θανατηφόρες λοιμώξεις αναφέρθηκαν από τους 384 ασθενείς που έλαβαν το Breyanzi, οι οποίοι είχαν λάβει δύο ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας για LBCL, στις ομαδοποιημένες μελέτες LBCL. Από

αυτές, 1 αναφέρθηκε ως θανατηφόρα ευκαιριακή λοίμωξη. Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

Παρατεταμένες κυτταροπενίες

Για ασθενείς που είχαν λάβει μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας για LBCL, κυτταροπενίες Βαθμού 3 ή υψηλότερου παρούσες την Ημέρα 35 μετά τη χορήγηση του Breyanzi παρουσιάστηκαν στο 35% των ασθενών και περιλάμβαναν θρομβοπενία (28%), ουδετεροπενία (26%) και αναιμία (9%).

Από τους 177 συνολικά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στις μελέτες TRANSFORM, PILOT, και TRANSCEND WORLD (κοόρτη 2), οι οποίοι την Ημέρα 35 είχαν εργαστηριακά ευρήματα θρομβοπενίας Βαθμού 3-4 (n = 50) ή ουδετεροπενίας Βαθμού 3-4 (n = 26) ή αναιμίας Βαθμού 3-4 (n = 15), για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμα εργαστηριακά αποτελέσματα παρακολούθησης της κυτταροπενίας, ο διάμεσος χρόνος (ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή) έως την αποδρομή (υποχώρηση κυτταροπενίας σε Βαθμό 2 ή χαμηλότερο) ήταν ως εξής σε ημέρες: θρομβοπενία 31 ημέρες (4, 309), ουδετεροπενία 31 ημέρες (17, 339) και αναιμία 22 ημέρες (4, 64).

Για ασθενείς που είχαν λάβει δύο ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας για LBCL, κυτταροπενίες Βαθμού 3 ή υψηλότερου παρούσες την Ημέρα 29 μετά τη χορήγηση του Breyanzi παρουσιάστηκαν στο 38% των ασθενών και περιλάμβαναν θρομβοπενία (31%), ουδετεροπενία (21%) και αναιμία (7%). Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

Από τους 384 συνολικά ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία στις μελέτες TRANSCEND, TRANSCEND WORLD (Κοόρτη 1, 3 και 7), PLATFORM και OUTREACH οι οποίοι την Ημέρα 29 είχαν εργαστηριακά ευρήματα θρομβοπενίας Βαθμού 3-4 (n = 117) ή ουδετεροπενίας Βαθμού 3-4 (n = 80) ή αναιμίας Βαθμού 3-4 (n = 27), για τα οποία υπήρχαν διαθέσιμα εργαστηριακά αποτελέσματα παρακολούθησης της κυτταροπενίας, ο διάμεσος χρόνος (ελάχιστη τιμή, μέγιστη τιμή) έως την αποδρομή (υποχώρηση κυτταροπενίας σε Βαθμό 2 ή χαμηλότερο) ήταν ως εξής σε ημέρες: θρομβοπενία 30 ημέρες (2, 329), ουδετεροπενία 29 ημέρες (3, 337) και αναιμία 15 ημέρες (3, 78).

Υπογαμμασφαιριναιμία

Για ασθενείς που έλαβαν μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας για LBCL, ανεπιθύμητα συμβάντα υπογαμμασφαιριναιμίας παρουσιάστηκαν στο 7% των ασθενών. Για ασθενείς που έλαβαν δύο ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας για LBCL, ανεπιθύμητα συμβάντα υπογαμμασφαιριναιμίας παρουσιάστηκαν στο 11% των ασθενών. Για κατευθυντήριες οδηγίες παρακολούθησης και διαχείρισης, βλ. παράγραφο 4.4.

Ανοσογονικότητα

Το Breyanzi έχει τη δυνατότητα να επάγει αντισώματα έναντι αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Η χυμική ανοσογονικότητα του Breyanzi μετρήθηκε μέσω του προσδιορισμού των αντισωμάτων έναντι του CAR πριν και μετά τη χορήγηση. Σε ασθενείς που έλαβαν μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας για LBCL (TRANSFORM, PILOT και TRANSCEND WORLD, κοόρτη 2), προϋπάρχοντα αντιθεραπευτικά αντισώματα (ATA) ανιχνεύθηκαν στο 0,6% (1/169) των ασθενών, και επαγόμενα από τη θεραπεία ATA ανιχνεύθηκαν στο 4% (7/168) των ασθενών. Στις ομαδοποιημένες μελέτες για ασθενείς που έλαβαν δύο ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας για LBCL (TRANSCEND και TRANSCEND WORLD, κοόρτες 1 και 3), προϋπάρχοντα ATA ανιχνεύθηκαν στο 9% (29/309) των ασθενών, και επαγόμενα από τη θεραπεία ή ενισχυμένα από τη θεραπεία ATA ανιχνεύθηκαν στο 16% (48/304) των ασθενών. Η σχέση μεταξύ της κατάστασης ως προς τα ATA και της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας ή της φαρμακοκινητικής δεν ήταν καταληκτική, λόγω του περιορισμένου αριθμού των ασθενών με ATA.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα κλινικών μελετών σχετικά με την υπερδοσολογία του Breyanzi.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01XL08

Μηχανισμός δράσης

Το Breyanzi είναι μια γενετικά τροποποιημένη αυτόλογη κυτταρική ανοσοθεραπεία έναντι του CD19, χορηγούμενη ως μια καθορισμένη σύνθεση για τη μείωση της διακύμανσης στη δόση CD8+ και CD4+ T κυττάρων. Ο CAR αποτελείται από ένα μεταβλητό τμήμα μονής αλυσίδας (scFv) που προέρχεται από μονοκλωνικό αντίσωμα FMC63 ποντικού, αρθρωτή περιοχή IgG4, διαμεμβρανική περιοχή CD28, συνδιεγερτική περιοχή 4-1BB (CD137) και περιοχή ενεργοποίησης CD3 ζήτα. Η σηματοδότηση από το CD3 ζήτα είναι κρίσιμης σημασίας για την έναρξη της ενεργοποίησης των T-κυττάρων και της αντικαρκινικής δράσης, ενώ η σηματοδότηση μέσω του 4-1BB (CD137) ενισχύει την έκπτυξη και την παραμονή του Breyanzi (βλ. επίσης παράγραφο 5.2).

Η δέσμευση του CAR στο CD19 που εκφράζεται στην κυτταρική επιφάνεια των καρκινικών και των φυσιολογικών B κυττάρων επάγει την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των CAR T κυττάρων, την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την κυτταροτοξική θανάτωση των κυττάρων-στόχων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

TRANSFORM

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Breyanzi συγκρίθηκαν με την καθιερωμένη θεραπεία (SOC) σε μια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισημάνσης, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3, παράλληλων ομάδων, τη μελέτη TRANSFORM (BCM-003), σε ενήλικες ασθενείς με μη Hodgkin λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα, πρωτοπαθώς ανθεκτικό στην αρχική θεραπεία ή υποτροπιάζον εντός 12 μηνών από την αρχική θεραπεία, οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (HSCT). Η SOC αποτελούνταν από ανοσοχημειοθεραπεία διάσωσης ακολουθούμενη από υψηλής δόσης χημειοθεραπεία (HDCT) και αυτόλογη HSCT. Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς με διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα (DLBCL) μη άλλως καθοριζόμενο (NOS), de novo ή εξαλλαγέν βραδέως εξελισσόμενο NHL, υψηλής κακοήθειας λέμφωμα B κυττάρων με αναδιατάξεις του MYC και του BCL2 ή/και του BCL6 με ιστολογικό υποτύπο DLBCL (λέμφωμα διπλού/τριπλού χτυπήματος [DHL/THL]), πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα B κύτταρα (PMBCL), λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα πλούσιο σε T λεμφοκύτταρα/ιστιοκύτταρα (THRBCL) ή λεμφοζιδιακό λέμφωμα βαθμού 3 (FL3B), σύμφωνα με την ταξινόμηση του ΠΟΥ για το 2016. Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς με λειτουργική κατάσταση ≤ 1 κατά ECOG (Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα Ανατολικών Πολιτειών των ΗΠΑ), και οι ασθενείς με συμμετοχή δευτεροπαθούς λεμφώματος του ΚΝΣ μπορούσαν να εγγραφούν στη μελέτη BCM-003 εάν η σχέση οφέλους-κινδύνου του εκάστοτε ασθενούς κρίνόταν θετική από τον ερευνητή.

Επιλέχθηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού για να διασφαλιστούν η ικανοποιητική οργανική λειτουργία και οι ικανοποιητικοί αριθμοί αιμοκυττάρων HSCT. Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 45 ml/λεπτό, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) > 5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN) ή κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) < 40%, και απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων (ANC) < $1,0 \times 10^9$ κύτταρα/l και αιμοπετάλια < 50×10^9 κύτταρα/l απουσία συμμετοχής του μυελού των οστών.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε Breyanzi είτε τη SOC. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση την ανταπόκριση στη θεραπεία πρώτης γραμμής και τον δευτερεύοντα προσαρμοσμένο ως προς την ηλικία διεθνή προγνωστικό δείκτη (sAAPI) (0 έως 1 έναντι 2 έως 3). Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο Breyanzi προβλεπόταν να λάβουν λεμφολυτική χημειοθεραπεία αποτελούμενη από συγχορήγηση φλουδαριβίνης 30 mg/m²/ημέρα και κυκλοφωσφαμίδης 300 mg/m²/ημέρα για 3 ημέρες, ακολουθούμενη από έγχυση του Breyanzi 2 έως 7 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας.

Στο σκέλος του Breyanzi, επιτρεπόταν η χημειοθεραπεία γεφύρωσης μεταξύ της αφαίρεσης και της έναρξης της λεμφολυτικής χημειοθεραπείας με 1 κύκλο ανοσοχημειοθεραπείας (δηλαδή, ριτουξιμάμπη, δεξαμεθαζόνη, κυταραβίνη και σισπλατίνη [R-DHAP], ριτουξιμάμπη, ιφωσφαμίδη, καρβοπλατίνη και ετοποσίδη [R-ICE], ή ριτουξιμάμπη, γεμισιταβίνη, δεξαμεθαζόνη και σισπλατίνη [R-GDP]). Όλοι οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της SOC προβλεπόταν να λάβουν 3 κύκλους ανοσοχημειοθεραπείας διάσωσης (δηλαδή, R-DHAP, R-ICE ή R-GDP). Οι ασθενείς που ανταποκρίνονταν (πλήρης ανταπόκριση [CR] και μερική ανταπόκριση [PR]) μετά από 3 κύκλους θα προχωρούσαν σε HDCT και αυτόλογη HSCT. Οι ασθενείς που λάμβαναν τη SOC επιτρεπόταν να λάβουν Breyanzi εάν δεν κατάφεραν να σημειώσουν CR ή PR μετά από 3 κύκλους ανοσοχημειοθεραπείας διάσωσης ή εάν οποιαδήποτε στιγμή παρουσίαζαν εξέλιξη της νόσου ή εάν ο ασθενής χρειαζόταν να ξεκινήσει νέα θεραπεία λόγω ανησυχιών για την αποτελεσματικότητά.

Από τους 92 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο Breyanzi, 58 (63%) έλαβαν αντικαρκινική θεραπεία για τον έλεγχο της νόσου (θεραπεία γεφύρωσης), 89 (97%) έλαβαν το Breyanzi και 1 (1%) ασθενής έλαβε μη συμμορφούμενο προϊόν. Δύο ασθενείς δεν έλαβαν το Breyanzi. Από αυτούς τους 2 (2%) ασθενείς, 1 (1%) δεν έλαβε το Breyanzi λόγω αστοχίας παρασκευής και 1 (1%) ασθενής ανακάλεσε τη συναίνεσή του πριν τη θεραπεία. Η διάμεση δόση του Breyanzi ήταν $99,9 \times 10^6$ CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα (εύρος: $97-103 \times 10^6$ CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα).

Από τους 92 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη SOC, τη θεραπεία ξεκίνησαν 91 (99%) ασθενείς. Ένας (1%) ασθενής ανακάλεσε τη συναίνεσή του πριν την έναρξη της θεραπείας. Σαράντα τρεις (47%) ασθενείς ολοκλήρωσαν την ανοσοχημειοθεραπεία, την HDCT και τη θεραπεία με HSCT. Πενήντα οκτώ (63%) ασθενείς προχώρησαν στη λήψη του Breyanzi κατόπιν αποτυχίας της SOC.

Οι αναλύσεις αποτελεσματικότητας βασίστηκαν στο σύνολο ανάλυσης ITT (n = 184), το οποίο οριζόταν ως το σύνολο των ασθενών που είχαν τυχαιοποιηθεί σε ένα σκέλος θεραπείας.

Ο διάμεσος χρόνος από τη λευκαφαίρεση έως τη διαθεσιμότητα του προϊόντος ήταν 26 ημέρες (εύρος: 19 έως 84 ημέρες) και ο διάμεσος χρόνος από τη λευκαφαίρεση έως την έγχυση ήταν 36 ημέρες (εύρος: 25 έως 91 ημέρες).

Ο Πίνακας 4 συνοψίζει τα χαρακτηριστικά των ασθενών και της νόσου στη έναρξη της μελέτης TRANSFORM.

Πίνακας 4: Αρχικά δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά της νόσου για τη μελέτη TRANSFORM (σύνολο ανάλυσης με πρόθεση για θεραπεία [ITT])

Χαρακτηριστικό	Breyanzi (N = 92)	SOC (N = 92)
Διάμεση ηλικία, έτη (εύρος)	60,0 (20, 74)	58,0 (26, 75)
≥ 65 έως < 75 ετών, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥ 75 ετών, n (%)	0	2 (2,2)
Φύλο, n (%)		
Άρρενες	44 (47,8)	61 (66,3)
Θήλειες	48 (52,2)	31 (33,7)

Χαρακτηριστικό	Breynzi (N = 92)	SOC (N = 92)
Λειτουργική κατάσταση κατά ECOG (κατά τη διαλογή)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38)
Ιστολογικός υποτύπος νόσου, n (%)		
DLBCL, NOS	53 (57,6)	50 (54,3)
DLBCL εξαλλαγέν από βραδείας εξέλιξης λέμφωμα	7 (7,6)	8 (8,7)
Υψηλού βαθμού λέμφωμα Β κυττάρων	22 (23,9)	21 (22,8)
PMBCL	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
Λέμφωμα από μεγάλα Β κύτταρα πλούσιο σε Τ λεμφοκύτταρα/ιστιοκύτταρα	1 (1,1)	4 (4,3)
Ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία ^α , n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Ανθεκτικό ^β , n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Υποτροπιάζον ^γ , n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Επιβεβαιωμένη συμμετοχή του ΚΝΣ, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Δεν επιτεύχθηκε ποτέ CR από προηγούμενες θεραπείες, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

^α Ως «ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία» ορίζεται η ύπαρξη σταθερής νόσου (SD) ή εξέλιξης της νόσου (PD) κατά το τελευταίο σχήμα που περιλάμβανε χημειοθεραπεία

^β Η κατάσταση ήταν «ανθεκτικό» εάν ένας ασθενής είχε επιτύχει SD, PD, PR ή CR με υποτροπή πριν από τους 3 μήνες.

^γ Η κατάσταση ήταν «υποτροπιάζον» εάν ένας ασθενής είχε επιτύχει CR με υποτροπή στους 3 μήνες ή αφού η CR είχε διαρκέσει για τουλάχιστον 3 μήνες αλλά όχι πάνω από 12 μήνες.

Αυτή η μελέτη κατέδειξε στατιστικά σημαντικές βελτιώσεις στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο της επιβίωσης χωρίς συμβάντα (EFS), και στα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία του ποσοστού πλήρους ανταπόκρισης (CR) και της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) για ασθενείς τυχαιοποιημένους στο Breynzi σε σύγκριση με τη SOC. Η αποτελεσματικότητα βασίστηκε στην EFS, όπως καθορίστηκε από μια ανεξάρτητη επιτροπή ανασκόπησης δεδομένων (IRC), σύμφωνα με τα κριτήρια Lugano 2014 (Πίνακας 5, σχήμα 1). Η EFS οριζόταν ως ο χρόνος από την τυχαιοποίηση έως τον θάνατο από οποιοδήποτε αίτιο, την εξέλιξη της νόσου, την αποτυχία επίτευξης CR ή PR έως τις 9 εβδομάδες μετά την τυχαιοποίηση (μετά από 3 κύκλους ανοσοχημειοθεραπείας διάσωσης και 5 εβδομάδες μετά την έγχυση του Breynzi) ή την έναρξη νέας αντινεοπλασματικής θεραπείας λόγω ανησυχιών για την αποτελεσματικότητα, όποιο από αυτά προέκυπτε πρώτο. Κατά την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση σε κλάσμα 80% των πληροφοριών με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 6,2 μήνες (εύρος 0,9 έως 20 μήνες) στη διάρκεια της μελέτης, το Breynzi κατέδειξε μια στατιστικά σημαντική βελτίωση στην EFS σε σύγκριση με το σκέλος της SOC (λόγος κινδύνων [HR] = 0,349 [95% CI: 0,229, 0,530], τιμή p μονόπλευρου ελέγχου < 0,0001). Η τιμή p συγκρίθηκε με 0,012 του ορισμένου επιπέδου α για την προκαθορισμένη ενδιάμεση ανάλυση. Το Breynzi κατέδειξε βελτίωση σε σύγκριση με τη SOC στο DLBCL (n = 60, HR: 0,357 [95% CI: 0,204, 0,625]) και το HGBCL (n = 22, HR: 0,413 [95% CI: 0,189, 0,904]).

Τα αποτελέσματα της επακόλουθης κύριας ανάλυσης (παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 και το Σχήμα 1), με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 17,5 μήνες (εύρος 0,9 έως 37 μήνες) στη διάρκεια της μελέτης, ήταν συνεπή με την ενδιάμεση ανάλυση.

Πίνακας 5: Μελέτη TRANSFORM: Ποσοστό ανταπόκρισης, επιβίωση χωρίς συμβάντα, επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό LBCL (σύνολο ανάλυσης ITT)

Έκβαση ^α	Σκέλος Breyanzi (N = 92)	Σκέλος SOC (N = 92)
Επιβίωση χωρίς συμβάντα, (μήνες)		
Αριθμός συμβάντων n, (%)	44 (47,8)	71 (77,2)
Διάμεση τιμή [95% CI] ^β	NR (9,5, NR)	2,4 (2,2, 4,9)
Αναλογία κινδύνου [95% CI] ^γ	0,356 [0,243, 0,522]	
Ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
Αμφίπλευρο [95% CI]	[63,7, 82,5]	[33,2, 54,2]
Τιμή p μονόπλευρου ελέγχου ^{δ, ε}	< 0,0001	
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου, (μήνες)		
Αριθμός συμβάντων n, (%)	37 (40,2)	52 (56,5)
Διάμεση τιμή [95% CI] ^β	NR (12,6, NR)	6,2 (4,3, 8,6)
Αναλογία κινδύνου [95% CI] ^γ	0,400 [0,261, 0,615]	
Τιμή p μονόπλευρου ελέγχου ^{γ, δ}	< 0,0001	
Συνολική επιβίωση (OS), (μήνες)		
Αριθμός συμβάντων n, (%)	28 (30,4)	38 (41,3)
Διάμεση τιμή [95% CI] ^β	NR (29,5, NR)	29,9 (17,9, NR)
Αναλογία κινδύνου [95% CI] ^γ	0,724 [0,443, 1,183]	

NR=δεν επιτεύχθηκε, CI=διάστημα εμπιστοσύνης.

^α Σύμφωνα με τα κριτήρια Lugano, βάσει της αξιολόγησης από IRC.

^β Εκτιμήτρια Kaplan-Meier.

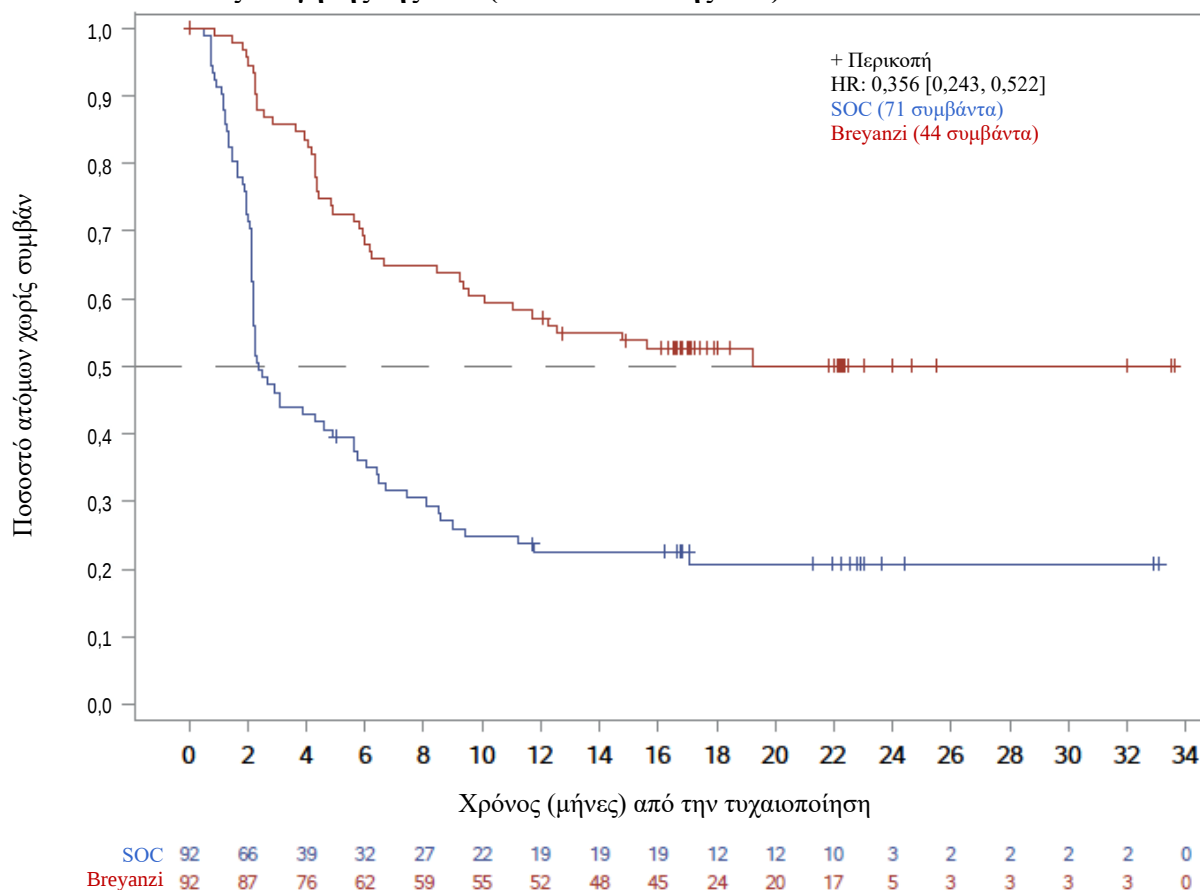
^γ Με βάση ένα στρωματοποιημένο μοντέλο αναλογικών κινδύνων κατά Cox.

^δ Η τιμή p συγκρίθηκε με 0,021 του ορισμένου επιπέδου α για την κύρια ανάλυση.

^ε Έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel.

Από τους 92 ασθενείς στο σκέλος του Breyanzi, 80 (68 CR, 12 PR) είχαν ανταπόκριση με συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης 87%.

Σχήμα 1: Γραφική παράσταση Kaplan-Meier για την επιβίωση χωρίς συμβάντα βάσει αξιολόγησης της IRC (σύνολο ανάλυσης ITT)



HR: Αναλογία κινδύνου (στρωματοποιημένη)

TRANSCEND

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Breyanzi αξιολογήθηκαν σε μια ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη ενός σκέλους, την TRANSCEND (017001), σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό (R/R) επιθετικό μη Hodgkin λέμφωμα (NHL) από B κύτταρα. Οι επιλέξιμοι ασθενείς ήταν ηλικίας ≥ 18 ετών με R/R DLBCL μη άλλως καθοριζόμενο (NOS), σύμφωνα με την ταξινόμηση του ΠΟΥ για το 2008, καθώς και DLBCL προερχόμενο από βραδέως εξελισσόμενο λέμφωμα (εξαλλαγόν από λεμφοζιδιακό λέμφωμα, λέμφωμα μεθοριακής ζώνης, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία/λευχαιμία από μικρά λεμφοκύτταρα, μακροσφαιριναιμία του Waldenström ή άλλο), και υψηλού βαθμού λέμφωμα B κυττάρων, πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα B κύτταρα (PMBCL) και λεμφοζιδιακό λέμφωμα βαθμού 3B (FL3B), οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον 2 γραμμές θεραπείας ή μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων. Σε αυτή τη μελέτη δεν συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με άλλους υποτύπους του DLBCL και δεν έχει τεκμηριωθεί η σχέση οφέλους-κινδύνου. Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς με λειτουργική κατάσταση κατά ECOG (Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα Ανατολικών Πολιτειών των ΗΠΑ) < 2 , πριν την αυτόλογη ή/και αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (HSCT), και συμμετοχή δευτεροπαθούς λεμφώματος του ΚΝΣ. Οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία έναντι του CD19 ήταν επιλέξιμοι με την προϋπόθεση επιβεβαιωμένης θετικότητας στο CD19 με βιοψία του όγκου, οποιαδήποτε χρονική στιγμή μετά τη θεραπεία έναντι του CD19. Η μελέτη απέκλεισε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 30 ml/λεπτό, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης > 5 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο ή κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας $< 40\%$.

Δεν υπήρχαν ελάχιστες απαιτήσεις για τους αριθμούς των αιμοκυττάρων. Οι ασθενείς ήταν επιλέξιμοι για ένταξη εάν είχαν αξιολογηθεί από τον ερευνητή ως έχοντες επαρκή λειτουργία του μυελού των οστών για να υποβληθούν σε λεμφολυτική χημειοθεραπεία. Βλ. Πίνακα 6 για τα αρχικά δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά της νόσου.

Η θεραπεία περιλάμβανε λεμφολυτική (LD) χημειοθεραπεία, φλουδαραβίνη 30 mg/m²/ημέρα και κυκλοφωσφαμίδη 300 mg/m²/ημέρα για 3 ημέρες, ακολουθούμενη από το Breyanzi 2 έως 7 ημέρες αργότερα.

Επιτράπηκε η αντικαρκινική θεραπεία για τον έλεγχο της νόσου (θεραπεία γεφύρωσης) μεταξύ της αφαίρεσης και της λεμφολυτικής θεραπείας. Από τους 229 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Breyanzi, 137 (60%) έλαβαν αντικαρκινική θεραπεία για τον έλεγχο της νόσου. Ο τύπος και η διάρκεια της θεραπείας γεφύρωσης εναποτέθηκαν στη διακριτική ευχέρεια του ερευνητή.

Ο διάμεσος χρόνος από τη λευκαφαίρεση έως τη διαθεσιμότητα του προϊόντος ήταν 24 ημέρες (εύρος: 17 έως 51 ημέρες). Επίσης, ο διάμεσος χρόνος από τη λευκαφαίρεση έως την έγχυση ήταν 38,5 ημέρες (εύρος: 27 έως 156 ημέρες).

Εκ των 298 ασθενών που υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση, για τους οποίους το Breyanzi παρασκευάστηκε στο εύρος δόσης των 44-120 × 10⁶ CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων, 229 (77%) ασθενείς έλαβαν το Breyanzi και 69 ασθενείς δεν το έλαβαν. Σε αυτούς τους 69 (23%) ασθενείς σημειώθηκαν 27 (39%) αστοχίες παρασκευής, συμπεριλαμβανομένων 2 ασθενών που δεν έλαβαν το Breyanzi και 25 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με υπό έρευνα προϊόν που δεν πληρούσε τις προδιαγραφές αποδέσμευσης. Σαράντα δύο (61%) άλλοι ασθενείς δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το Breyanzi, με τις πιο συχνές αιτίες να είναι θάνατος (n = 29) ή επιπλοκές της νόσου (n = 6). Μεταξύ των ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία εντός του εύρους 44-120 × 10⁶ CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων, η διάμεση δόση του Breyanzi ήταν 87 × 10⁶ CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα.

Ο αριθμός των ασθενών που ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την αποτελεσματικότητα ήταν 216 (σύνολο αποτελεσματικότητας). Δεκατρείς ασθενείς δεν ήταν αξιολογήσιμοι ως προς την αποτελεσματικότητα, συμπεριλαμβανομένων 10 ασθενών που δεν είχαν θετική για νόσο αρχική τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET+) ή επιβεβαίωση, από Ανεξάρτητη Επιτροπή Ανασκόπησης Δεδομένων (IRC), θετικής για νόσο PET+ μετά από αντικαρκινική θεραπεία για έλεγχο της νόσου, και 3 για άλλες αιτίες.

Ο Πίνακας 6 συνοψίζει τα χαρακτηριστικά των ασθενών και της νόσου στη έναρξη της μελέτης TRANSCEND.

Πίνακας 6. Αρχικά δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά της νόσου για τη μελέτη TRANSCEND

Χαρακτηριστικό	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (N = 298)	Ασθενείς που έλαβαν Breyanzi (N = 229)
Διάμεση ηλικία, έτη (εύρος)	62,0 (18, 82)	62,0 (18, 82)
≥ 65 ετών, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 ετών, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Φύλο, n (%)		
Άρρενες	197 (66,1)	153 (66,8)
Θήλεις	101 (33,9)	76 (33,2)
Προηγούμενη μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων (HSCT), n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Αυτόλογη HSCT	100 (33,6)	84 (36,7)
Αλλογενής HSCT	11 (3,7)	8 (3,5)
Λειτουργική κατάσταση κατά ECOG (κατά τη διαλογή)		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)

Χαρακτηριστικό	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (N = 298)	Ασθενείς που έλαβαν Breyanzi (N = 229)
Ιστολογικός υποτύπος νόσου, n (%)		
DLBCL, NOS	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL εξαλλαγέν από βραδείας εξέλιξης λέμφωμα	87 (29,2)	60 (26,2)
Υψηλού βαθμού λέμφωμα Β κυττάρων ^α	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών (εύρος)	3 (1-12)	3 (1-8)
Ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία ^β , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Ανθεκτικό ^γ , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Υποτροπιάζον ^δ , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Δευτεροπαθές λέμφωμα ΚΝΣ κατά τον χρόνο της έγχυσης του Breyanzi, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Δεν επιτεύχθηκε ποτέ CR από προηγούμενες θεραπείες, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^α Αναδιατάξεις του MYC και του BCL2 ή/και του BCL6 με ιστολογικό υποτύπο DLBCL.

^β Ως «ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία» ορίζεται η ύπαρξη σταθερής νόσου (SD) ή εξέλιξης της νόσου (PD) απέναντι στο τελευταίο σχήμα που περιλάμβανε χημειοθεραπεία ή υποτροπής < 12 μήνες μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων.

^γ Η κατάσταση ήταν «ανθεκτικό» εάν ένας ασθενής είχε επιτύχει λιγότερο από πλήρη ανταπόκριση (CR) στην τελευταία προηγούμενη θεραπεία.

^δ Η κατάσταση ήταν «υποτροπιάζον» εάν ένας ασθενής είχε επιτύχει CR στην τελευταία προηγούμενη θεραπεία.

Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης (ORR) και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία που περιλάμβαναν το ποσοστό CR, τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), όπως καθορίστηκε από μια Ανεξάρτητη Επιτροπή Ανασκόπησης Δεδομένων (Πίνακας 7 και Σχήμα 2). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης κατά τη μελέτη ήταν 20,5 μήνες (εύρος 0,2 έως 60,9 μήνες).

Πίνακας 7. Μελέτη TRANSCEND: Ποσοστό ανταπόκρισης, διάρκεια ανταπόκρισης (αξιολόγηση από IRC)

	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (N = 298)	Σύνολο αποτελεσματικότητας (N = 216)
Ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης^α, n (%) [95% CI]	179 (60,1) [54,3, 65,7]	157 (72,7) [66,2, 78,5]
Πλήρης ανταπόκριση, n (%) [95% CI]	128 (43,0) [37,3, 48,8]	115 (53,2) [46,4, 60,0]
Μερική ανταπόκριση, n (%) [95% CI]	51 (17,1) [13,0, 21,9]	42 (19,4) [14,4, 25,4]
Διάρκεια ανταπόκρισης (DOR) ^{α,β} (μήνες)	n = 179	n = 157
Διάμεση	16,8	20,5
[95% CI] ^γ	[8,0, NR]	[8,2, NR]
Εύρος	0,0, 34,3+	0,0, 34,3+
DOR εάν η βέλτιστη ανταπόκριση είναι η CR^α, ^β (μήνες)	n = 128	n = 115
Διάμεση	26,1	26,1
[95% CI] ^γ	[23,1, NR]	[23,1, NR]
Εύρος	0,0, 34,3+	0,0, 34,3+

CI = διάστημα εμπιστοσύνης, CR = πλήρης ανταπόκριση, IRC=Ανεξάρτητη Επιτροπή Ανασκόπησης Δεδομένων, KM=Kaplan-Meier, NR=δεν επιτεύχθηκε

^α Σύμφωνα με τα κριτήρια Lugano 2014, βάσει της αξιολόγησης από την IRC.

^β Οι θάνατοι μετά από την έναρξη της αντικαρκινικής θεραπείας θεωρήθηκαν συμβάντα.

^γ Η μέθοδος KM χρησιμοποιήθηκε για τη λήψη αμφίπλευρων 95% CI.

⁺ Συνεχιζόμενη.

Ο διάμεσος χρόνος έως την ανταπόκριση (CR ή μερική ανταπόκριση [PR]) ήταν 1,0 μήνας (εύρος: 0,7 έως 8,9 μήνες). Ο διάμεσος χρόνος έως τη CR ήταν 1,0 μήνας (εύρος: 0,8 έως 12,5 μήνες). Η διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς που είχαν επιτύχει CR, σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν ως βέλτιστη ανταπόκριση PR.

Έξι ασθενείς με δευτεροπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ υποβλήθηκαν σε θεραπεία και αξιολογήθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα στη μελέτη TRANSCEND. Τρεις από αυτούς τους έξι ασθενείς πέτυχαν CR. Δύο από τους 3 ασθενείς είχαν διαρκή ύφεση 23 μηνών που συνεχιζόταν κατά την ολοκλήρωση της μελέτης. Το προφίλ ασφάλειας αυτών των ασθενών με δευτεροπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ ήταν σε συμφωνία με εκείνο που παρατηρήθηκε στον συνολικό πληθυσμό.

Στο σύνολο αποτελεσματικότητας, τα αποτελέσματα για το ORR στο PMBCL και στο FL3B ήταν 79% (11/14 ασθενείς) και 100% (4/4 ασθενείς) αντίστοιχα. Τα ποσοστά CR ήταν 50% για το PMBCL και 100% για το FL3B. Το προφίλ ασφάλειας ήταν σε συμφωνία μεταξύ αυτών των υποτύπων.

Στο σύνολο αποτελεσματικότητας, τα αποτελέσματα για το ORR εντός των ασθενών με DLBCL εξαλλαγέν (t) από προηγούμενος βραδέως εξελισσόμενο λέμφωμα FL, λέμφωμα μεθοριακής ζώνης (MZL), χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα από μικρά λεμφοκύτταρα (CLL/SLL) και μακροσφαιριναιμία Waldenström (WM) ήταν 86% (38/44 ασθενείς), 43% (3/7 ασθενείς), 50% (2/4 ασθενείς) και 50% (1/2 ασθενείς), αντίστοιχα. Τα ποσοστά CR ήταν 61,4% για το tFL, 29% για το tMZL, 25% για την tCLL/το SLL (σύνδρομο Richter) και 0% για την WM, αντίστοιχα. Το προφίλ ασφάλειας ήταν σε συμφωνία μεταξύ αυτών των υποτύπων. Διαρκής ύφεση (δηλαδή DOR $\geq$ 12 μηνών) παρατηρήθηκε σε ασθενείς με tFL και tMZL, ωστόσο, υπάρχει πολύ περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς με tCLL/SLL (4 ασθενείς) και tWM (2 ασθενείς) στους οποίους παρατηρήθηκε μέγιστη DOR 2 και 5,3 μηνών, αντίστοιχα. Το προφίλ ασφάλειας ήταν σε συμφωνία μεταξύ αυτών των υποτύπων.

Σε κλινικές μελέτες του Breyanzi, 89 (39%) από τους 229 ασθενείς στη μελέτη TRANSCEND ήταν ηλικίας 65 ετών και άνω και 19 (8%) ήταν ηλικίας 75 ετών και άνω. Η ασφάλεια ή η αποτελεσματικότητα του Breyanzi που παρατηρήθηκε μεταξύ αυτών των ασθενών και νεότερων ασθενών ήταν παρόμοιες.

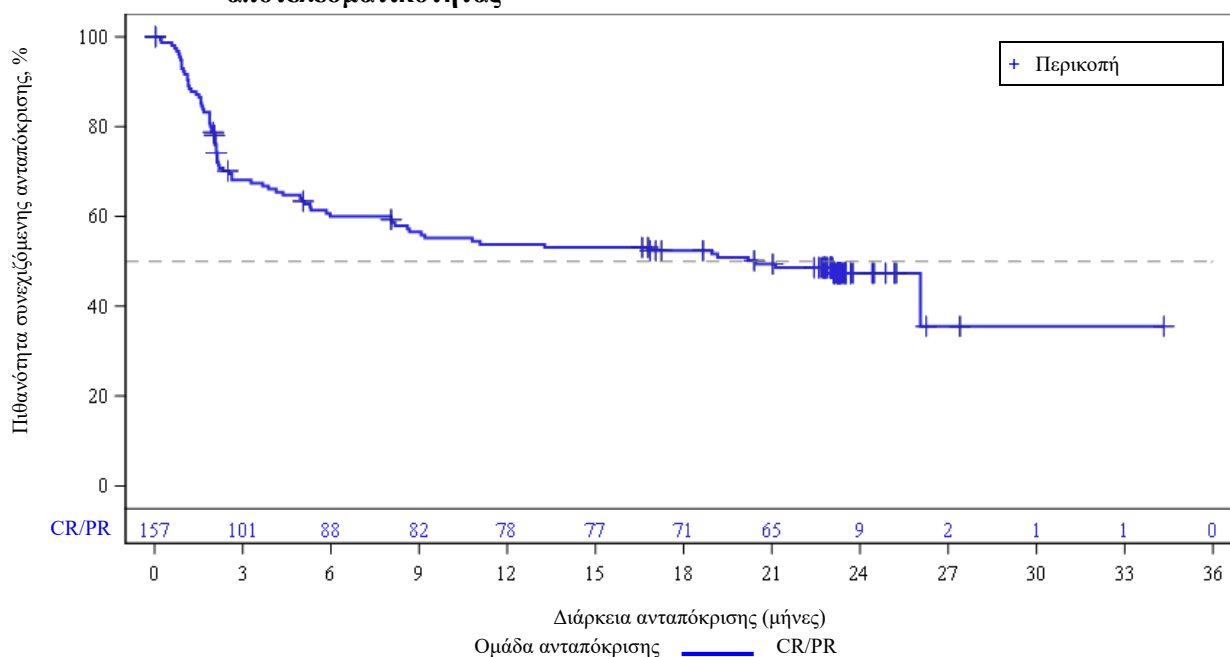
Έντεκα ασθενείς είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία έναντι του CD19 και είχαν εκβάσεις αποτελεσματικότητας και ασφάλειας παρόμοιες με εκείνες στον συνολικό πληθυσμό. Όλοι οι ασθενείς είχαν έκφραση του CD19 πριν από την έγχυση του Breyanzi.

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση του Breyanzi για ασθενείς με λειτουργική κατάσταση επιπέδου 2 κατά ECOG (Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα Ανατολικών Πολιτειών των ΗΠΑ) πριν από την αφαίρεση (4 ασθενείς) και πριν από την αλλογενή HSCT (8 ασθενείς).

Μεταξύ των 229 ασθενών υπό θεραπεία με το Breyanzi, η πλειονότητα των ασθενών (n = 209) έλαβαν το Breyanzi εντός του συνιστώμενου εύρους αναλογίας CD4:CD8 της τάξης του 0,8 έως 1,2. Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία από τη χρήση του Breyanzi εκτός αυτού του εύρους αναλογίας CD4:CD8 (n = 19 πάνω από 1,2, n = 1 κάτω από 0,8), πράγμα που κατά συνέπεια περιορίζει την ερμηνεία των δεδομένων σε αυτήν την υποομάδα.

Από τους 115 ασθενείς που πέτυχαν CR, 82 (71%) είχαν ύφεση διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών και 74 (64%) είχαν ύφεση διάρκειας τουλάχιστον 12 μηνών.

Σχήμα 2: Διάρκεια ανταπόκρισης για ανταποκριθέντες σύμφωνα με την αξιολόγηση της IRC κατά βέλτιστη συνολική ανταπόκριση, TRANSCEND, σύνολο αποτελεσματικότητας



CR = πλήρης ανταπόκριση, PR = μερική ανταπόκριση.

Οι θάνατοι μετά την έναρξη της αντικαρκινικής θεραπείας θεωρήθηκαν συμβάντα

Έντεκα άτομα με ιστορικό ηπατίτιδας B ή ηπατίτιδας C υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Breyanzi χωρίς επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας, ενόσω λάμβαναν αντιική κατασταλτική θεραπεία σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες (βλ. παράγραφο 4.4).

TRANSCEND WORLD

Η TRANSCEND WORLD είναι μια συνεχιζόμενη, ενός σκέλους, πολυκεντρική, μελέτη φάσης 2. Ο σκοπός της κοόρτης 1 αυτής της μελέτης είναι να παρέχει κλινική εμπειρία με το Breyanzi στην Ευρώπη για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα 3L+, που ορίζεται ως R/R DLBCL (DLBCL NOS [de novo], εξαλλαγέν FL), υψηλού βαθμού λέμφωμα B κυττάρων με αναδιατάξεις του MYC και του BCL2 ή/και του BCL6 με ιστολογικό υποτύπο DLBCL και FL3B, σύμφωνα με την ταξινόμηση του ΠΟΥ για το 21016. Οι ασθενείς που είχαν ήδη λάβει θεραπεία έναντι του CD19 αποκλείστηκαν. Βλ. Πίνακα 8 παρακάτω για τα αρχικά δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά της νόσου.

Πίνακας 8: Αρχικά δημογραφικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά της νόσου για τη μελέτη TRANSCEND WORLD (Κοόρτη 1)

Χαρακτηριστικό	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (N = 45)	Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Breyanzi (N = 36)
Διάμεση ηλικία, έτη (εύρος)	64,0 (26, 73)	61,5 (26,0, 72,0)
≥ 65 ετών, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 ετών, n (%)	0	0
Φύλο, n (%)		
Άρρενες	30 (66,7)	25 (69,4)
Θήλεις	15 (33,3)	11 (30,6)
Προηγούμενη HSCT, n (%)		
Αυτόλογη HSCT	14 (31,1)	12 (33,3)
Αλλογενής HSCT	0	0

Χαρακτηριστικό	Όλοι όσοι υποβλήθηκαν σε λευκαφαίρεση (N = 45)	Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Breyanzi (N = 36)
Λειτουργική κατάσταση κατά ECOG (κατά τη διαλογή)		
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)
Ιστολογικός υποτύπος νόσου, n (%)		
DLBCL, NOS	36 (80,0)	31 (86,1)
Υψηλού βαθμού λέμφωμα Β κυττάρων ^a	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία ^β , n (%)	34 (82,2)	29 (80,6)
Ανθεκτικό ^γ , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Υποτροπιάζον ^δ , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^a Αναδιατάξεις του MYC και του BCL2 ή/και του BCL6 με ιστολογικό υποτύπο DLBCL.

^β Ως «ανθεκτικό στη χημειοθεραπεία» ορίζεται η ύπαρξη σταθερής νόσου (SD) ή εξέλιξης της νόσου (PD) απέναντι στο τελευταίο σχήμα που περιλάμβανε χημειοθεραπεία ή υποτροπής < 12 μήνες μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων.

^γ Η κατάσταση ήταν «ανθεκτικό» εάν ένας ασθενής είχε επιτύχει λιγότερο από πλήρη ανταπόκριση (CR) στην τελευταία προηγούμενη θεραπεία.

^δ Η κατάσταση ήταν «υποτροπιάζον» εάν ένας ασθενής είχε επιτύχει CR στην τελευταία προηγούμενη θεραπεία.

Κατά τον χρόνο της αποκοπής των δεδομένων (28 Οκτωβρίου 2021), 45 ασθενείς στην κοόρτη 1 είχαν υποβληθεί σε λευκαφαίρεση και 36 ασθενείς σε θεραπεία με το Breyanzi, με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 15,8 μήνες. Ο διάμεσος χρόνος από τη λευκαφαίρεση έως τη διαθεσιμότητα του προϊόντος ήταν 29 ημέρες (εύρος: 24 έως 38 ημέρες). Στην ομάδα που έλαβε το Breyanzi, το ORR ήταν 61,1% (95% CI: 43,5-76,9), και το ποσοστό CR ήταν 33,3% (95% CI: 18,6-51,0). Το φορτίο της νόσου και τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία ήταν ενδεικτικά προχωρημένης, επιθετικής νόσου. Το προφίλ ασφάλειας του Breyanzi ήταν σε συμφωνία με αυτό στον συνολικό συγκεντρωτικό πληθυσμό ασφάλειας. Βλ. παράγραφο 4.8 για τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκου που συσχετίζονται με το lisocabtagene maraleucel.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Breyanzi σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία των νεοπλασμάτων από ώριμα Β κύτταρα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά την έγχυση, το Breyanzi παρουσίασε μια αρχική έκπτυξη, ακολουθούμενη από διεκθετική μείωση. Στη μελέτη TRANSCEND, σε ασθενείς που είχαν λάβει δύο ή περισσότερες γραμμές θεραπείας για LBCL, ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη έκπτυξη στο περιφερικό αίμα ήταν 11 ημέρες μετά την πρώτη έγχυση. Το Breyanzi παρέμεινε στο περιφερικό αίμα για έως και 2 έτη.

Μεταξύ των ασθενών που είχαν λάβει μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας για LBCL (TRANSFORM), η διάμεση C_{max} στους ανταποκριθέντες (N = 76) και τους μη ανταποκριθέντες (N = 7) ήταν 33.285 και 95.618 αντίγραφα/μg, αντίστοιχα. Η διάμεση AUC_{0-28d} σε ανταποκριθέντες και μη ανταποκριθέντες ήταν 268.887 και 733.406 ημέρα*αντίγραφα/μg, αντίστοιχα.

Στη μελέτη TRANSCEND, οι ανταποκριθέντες (N = 150) είχαν 2,85 φορές υψηλότερη διάμεση C_{max} απ' ό,τι οι μη ανταποκριθέντες (N = 45) (33.766,0 έναντι 11.846,0 αντίγραφα/μg). Οι ανταποκριθέντες είχαν 2,22 φορές υψηλότερη διάμεση AUC_{0-28d} απ' ό,τι οι μη ανταποκριθέντες (257.769,0 έναντι 116.237,3 ημέρα*αντίγραφα/μg).

Στη μελέτη TRANSCEND, οι ασθενείς ηλικίας < 65 ετών (N = 145) είχαν 2,93 φορές και 2,35 φορές υψηλότερη διάμεση C_{max} και AUC_{0-28d} , αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (N = 102, συμπεριλαμβανομένων 77 ασθενών ηλικίας 65 - 74 ετών, 24 ασθενών ηλικίας 75 - 84 ετών και 1 ασθενούς ηλικίας ≥ 85 ετών). Το φύλο και το σωματικό βάρος δεν εμφάνισαν σαφή σχέση με τη C_{max} και την AUC_{0-28d} .

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Δεν πραγματοποιήθηκαν δοκιμασίες γονοτοξικότητας και μελέτες καρκινογένεσης.

In vitro μελέτες έκπτυξης από υγιείς δότες και ασθενείς δεν έδειξαν στοιχεία μετασχηματισμού ή/και αθανатоποίησης ούτε επιλεκτική ενσωμάτωση κοντά στα γονίδια ενδιαφέροντος στα T κύτταρα του Breyanzi.

Δεδομένης της φύσης του προϊόντος, δεν πραγματοποιήθηκαν μη κλινικές μελέτες για τη γονιμότητα, την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Cryostor CS10
Νάτριο χλωριούχο
Νάτριο γλυκονικό
Νάτριο οξικό τριυδρικό
Κάλιο χλωριούχο
Μαγνήσιο χλωριούχο
Ανθρώπινη λευκωματίνη
N-ακετυλο-DL-τρυπτοφάνη
Καπρυλικό οξύ
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο όταν φυλάσσεται εντός της αέριας φάσης υγρού αζώτου

13 μήνες.

Μετά την απόψυξη

Το προϊόν θα πρέπει να χορηγείται αμέσως μετά την απόψυξη. Οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης κατά τη χρήση δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 2 ώρες σε θερμοκρασία δωματίου (15 °C-25 °C).

Μην καταψύχετε εκ νέου.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το Breyanzi πρέπει να αποθηκεύεται και να μεταφέρεται κατεψυγμένο στη φάση ατμών υγρού αζώτου (≤ -130 °C) και πρέπει να παραμένει κατεψυγμένο έως ότου ο ασθενής να είναι έτοιμος για θεραπεία, προκειμένου να διασφαλιστεί η διαθεσιμότητα βιώσιμων κυττάρων για τη χορήγηση στον ασθενή. Το αποψυγμένο φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να καταψύχεται εκ νέου.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την απόψυξη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Breyanzi παρέχεται σε φιαλίδια κρυσταλλικής κατασκευασμένα από συμπολυμερές κυκλικών ολεφινών. Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει 4,6 ml διασποράς κυττάρων.

Τα CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα (κυτταρικό μέρος CD8+ ή κυτταρικό μέρος CD4+) παρέχονται σε μεμονωμένα κουτιά που περιέχουν έως και 4 φιαλίδια κάθε μέρους, ανάλογα με τη συγκέντρωση των CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων του κρυσταλλημένου φαρμακευτικού προϊόντος.

Τα κουτιά του κυτταρικού μέρους CD8+ και του κυτταρικού μέρους CD4+ περιέχονται σε ένα κοινό εξωτερικό κουτί.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

- Το Breyanzi πρέπει να μεταφέρεται εντός του κέντρου θεραπείας σε κλειστούς, αδιάρρηκτους, στεγανούς περιέκτες.
- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Breyanzi θα πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια, προστατευτικό ρουχισμό και μέσα προστασίας ματιών) για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.

Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

Πριν από την απόψυξη των φιαλιδίων

- Επιβεβαιώστε ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά στοιχεία ασθενούς στη συσκευασία αποστολής.
- Το Breyanzi αποτελείται από CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα διαμορφωμένα ως ξεχωριστά κυτταρικά μέρη CD8+ και CD4+. Υπάρχει ένα ξεχωριστό πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC) για κάθε κυτταρικό μέρος. Διαβάστε το RfIC (προσαρτημένο στο εσωτερικό της συσκευασίας αποστολής) για πληροφορίες σχετικά με τον αριθμό των συρίγγων που θα χρειαστείτε και τον προς χορήγηση όγκο των κυτταρικών μερών CD8+ και CD4+ (οι ετικέτες των συρίγγων παρέχονται με το RfIC).
- Επιβεβαιώστε τον χρόνο έγχυσης εκ των προτέρων και προσαρμόστε την ώρα έναρξης της απόψυξης του Breyanzi, έτσι ώστε να είναι διαθέσιμο για έγχυση όταν θα είναι έτοιμος ο ασθενής.

Σημείωση: Μόλις τα φιαλίδια των CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων (κυτταρικά μέρη CD8+ και CD4+) αφαιρεθούν από την κατάψυξη φύλαξης, η απόψυξη πρέπει να ολοκληρωθεί και τα κύτταρα να χορηγηθούν εντός 2 ωρών.

Απόψυξη των φιαλιδίων

- Επιβεβαιώστε ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά στοιχεία ασθενούς στο εξωτερικό κουτί και το πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC).
- Αφαιρέστε το κουτί του κυτταρικού μέρους CD8+ και το κουτί του κυτταρικού μέρους CD4+ από το εξωτερικό κουτί.
- Ανοίξτε κάθε εσωτερικό κουτί και επιθεωρήστε οπτικά το (τα) φιαλίδιο(α) για τυχόν φθορά. Εάν τα φιαλίδια έχουν υποστεί φθορά, επικοινωνήστε με την εταιρεία.
- Αφαιρέστε προσεκτικά τα φιαλίδια από τα κουτιά, τοποθετήστε τα φιαλίδια σε επίθεμα προστατευτικού φραγμού και αποψύξτε σε θερμοκρασία δωματίου. Αποψύξτε όλα τα φιαλίδια ταυτόχρονα. **Φροντίστε να διατηρείτε τα κυτταρικά μέρη CD8+ και CD4+ ξεχωριστά.**

Προετοιμασία της δόσης

- Βάσει της συγκέντρωσης των CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων για κάθε μέρος, ενδέχεται να απαιτηθούν περισσότερα από ένα φιαλίδια καθενός από τα κυτταρικά μέρη CD8+ και CD4+ για την ολοκλήρωση μιας δόσης. Θα πρέπει να προετοιμάζεται μια ξεχωριστή σύριγγα για κάθε φιαλίδιο κυτταρικού μέρους CD8+ ή CD4+ που λαμβάνεται.

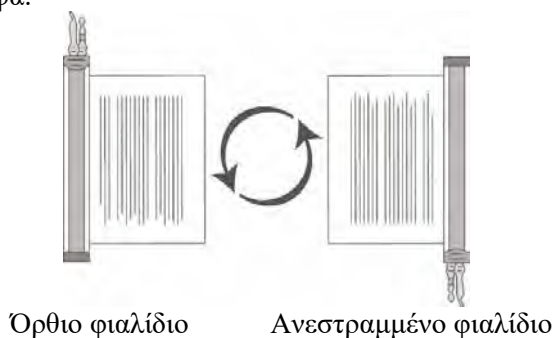
Σημείωση: Ο όγκος που θα πρέπει να αναρροφηθεί και να εγχυθεί ενδέχεται να διαφέρει για κάθε μέρος.

- Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει έναν συνολικό αφαιρέσιμο όγκο των 4,6 ml T κυττάρων κυτταρικού μέρους CD8+ ή CD4+. Το πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC) για κάθε μέρος υποδεικνύει τον όγκο (ml) των κυττάρων που πρέπει να αναρροφηθεί σε κάθε σύριγγα. Χρησιμοποιήστε τη μικρότερη σύριγγα άκρου Luer-lock που απαιτείται (1 ml έως 5 ml) για την αναρρόφηση του καθορισμένου όγκου από κάθε φιαλίδιο. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σύριγγα των 5 ml για όγκους κάτω των 3 ml.
- **Προετοιμάστε πρώτα τη (τις) σύριγγα(ες) του κυτταρικού μέρους CD8+.** Επιβεβαιώστε ότι τα αναγνωριστικά στοιχεία του ασθενούς που αναγράφονται στην ετικέτα της σύριγγας του κυτταρικού μέρους CD8+ αντιστοιχούν στα αναγνωριστικά στοιχεία του ασθενούς που αναγράφονται στην ετικέτα του φιαλιδίου του κυτταρικού μέρους CD8+. Επικολλήστε τις ετικέτες των συρίγγων του κυτταρικού μέρους CD8+ στη (στις) σύριγγα(ες) πριν αναρροφήσετε τον απαιτούμενο όγκο εντός της (των) σύριγγας(ών).
- Επαναλάβετε τη διαδικασία για το κυτταρικό μέρος CD4+.

Σημείωση: Είναι σημαντικό να επιβεβαιώσετε ότι ο όγκος που αναρροφήθηκε για κάθε κυτταρικό μέρος αντιστοιχεί στον όγκο που προσδιορίζεται στο αντίστοιχο πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC).

Η αναρρόφηση του απαιτούμενου όγκου κυττάρων από κάθε φιαλίδιο σε μια ξεχωριστή σύριγγα θα πρέπει να διεξάγεται με βάση τις ακόλουθες οδηγίες:

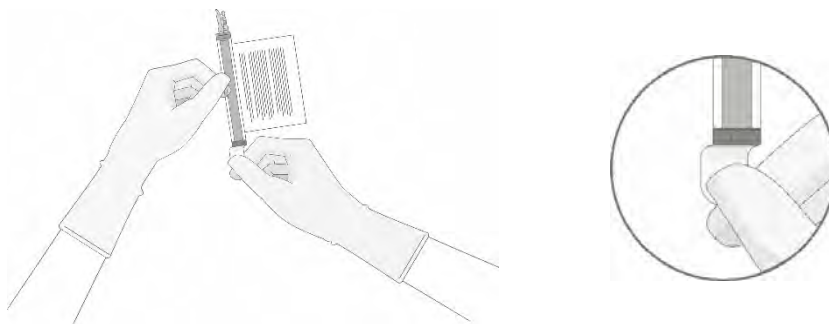
1. Κρατήστε το (τα) αποψυγμένο(α) φιαλίδιο(α) όρθιο(α) και αναστρέψτε το (τα) φιαλίδιο(α) για την ανάμιξη του κυτταρικού προϊόντος. Σε περίπτωση εμφανούς συσσωμάτωσης, συνεχίστε να αναστρέφετε το (τα) φιαλίδιο(α) έως ότου η συσσωμάτωση διασπαρθεί και τα κύτταρα φαίνονται να έχουν επανεναιωρηθεί ομοιόμορφα.



2. Επιθεωρήστε οπτικά το (τα) αποψυγμένο(α) φιαλίδιο(α) για τυχόν φθορά ή διαρροές. Μην το χρησιμοποιήσετε εάν το φιαλίδιο έχει υποστεί φθορά ή εάν η συσσωμάτωση δεν διασπείρεται - επικοινωνήστε με την εταιρεία. Το υγρό στα φιαλίδια θα πρέπει να είναι ελαφρώς αδιαφανές έως αδιαφανές, άχρωμο έως κίτρινο ή καφεκίτρινο.

3. Αφαιρέστε το κάλυμμα πολυαλουμινίου (εάν υπάρχει) από το κάτω μέρος του φιαλιδίου και σκουπίστε το διάφραγμα με ένα μαντηλάκι με οινόπνευμα. Αφήστε το διάφραγμα να στεγνώσει μόνο του πριν συνεχίσετε.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η απουσία του καλύμματος πολυαλουμινίου δεν επηρεάζει τη στειρότητα του φιαλιδίου.

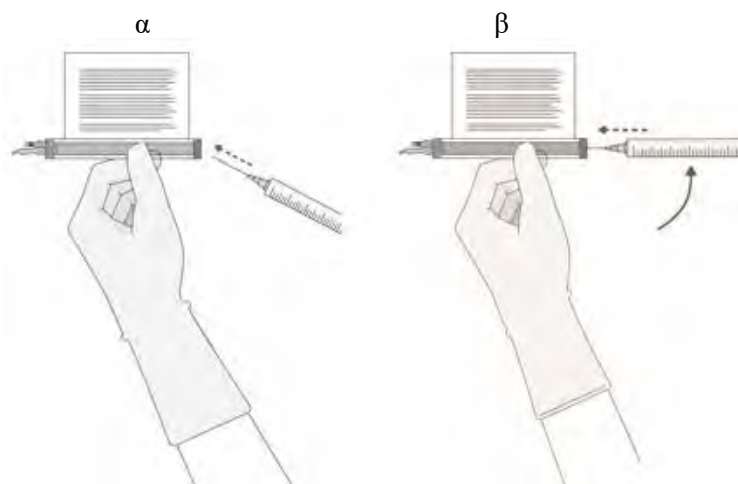


4. Κρατώντας το (τα) φιαλίδιο(α) σε όρθια θέση, κόψτε τη σφράγιση στη γραμμή σωλήνωσης στο επάνω μέρος του φιαλιδίου, ακριβώς πάνω από το φίλτρο, για να ανοίξετε την οπή εξαέρωσης στο φιαλίδιο.

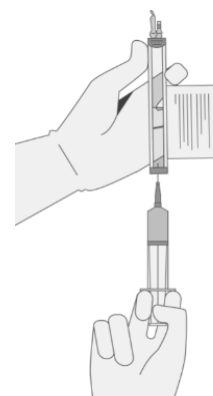
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Προσέξτε ώστε να επιλέξετε τη σωστή γραμμή σωλήνωσης με το φίλτρο. Κόψτε ΜΟΝΟ τη σωλήνωση με φίλτρο.



5. Κρατήστε μια βελόνα 20 gauge, 1–1 ½ ιντσών, με το άνοιγμα του άκρου της βελόνας μακριά από το διάφραγμα της θύρας ανάκτησης.
- Εισαγάγετε τη βελόνα εντός του διαφράγματος υπό γωνία 45°–60° μοιρών για να τρυπήσετε το διάφραγμα της θύρας ανάκτησης.
 - Αυξήστε σταδιακά τη γωνία της βελόνας καθώς η βελόνα εισέρχεται στο φιαλίδιο.



6. ΧΩΡΙΣ να εισαγάγετε αέρα εντός της σύριγγας, αναρροφήστε αργά τον επιθυμητό όγκο (όπως προσδιορίζεται στο πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση [RfIC]).



7. Επιθεωρήστε προσεκτικά τη σύριγγα για τυχόν σημεία υπολειμμάτων πριν συνεχίσετε. Εάν υπάρχουν υπολείμματα, επικοινωνήστε με την εταιρεία.
8. Επαληθεύστε ότι ο όγκος του κυτταρικού μέρους CD8+ / CD4+ αντιστοιχεί στον όγκο που καθορίζεται για το αντίστοιχο κυτταρικό μέρος στο πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC).

Μόλις γίνει η επαλήθευση του όγκου, γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα σε οριζόντια θέση και αφαιρέστε τη σύριγγα/βελόνα από το φιαλίδιο.

Αποσπάστε προσεκτικά τη βελόνα από τη σύριγγα και πωματίστε τη σύριγγα.



9. Συνεχίστε να κρατάτε το φιαλίδιο οριζόντια και επιστρέψτε το στο κουτί για την αποφυγή διαρροής από το φιαλίδιο.
10. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα του Breyanzi.

Χορήγηση

Για συμπληρωματικές πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 4.2.

- Χρησιμοποιήστε ενδοφλέβιο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να εκπλύνετε ολόκληρη τη σωλήνωση έγχυσης πριν και μετά από κάθε χορήγηση κυτταρικού μέρους CD8+ ή CD4+.
- Χορηγήστε πρώτα το κυτταρικό μέρος CD8+. Ολόκληρος ο όγκος του κυτταρικού μέρους CD8+ χορηγείται ενδοφλεβίως με ρυθμό έγχυσης περίπου 0,5 ml/λεπτό, με χρήση της πλησιέστερης θύρας ή βραχίονα Y (piggyback).
- Εάν απαιτούνται περισσότερες από μία σύριγγες για μια πλήρη δόση του κυτταρικού μέρους CD8+, χορηγήστε τον όγκο σε κάθε σύριγγα διαδοχικά χωρίς καθόλου χρόνο μεταξύ της χορήγησης των περιεχομένων των συρίγγων (εκτός αν υπάρχει κλινικός λόγος για καθυστέρηση της δόσης, π.χ. αντίδραση στην έγχυση). Μετά τη χορήγηση του κυτταρικού μέρους CD8+, εκπλύνετε τη σωλήνωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
- Χορηγήστε το κυτταρικό μέρος CD4+ αμέσως μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης του κυτταρικού μέρους CD8+, χρησιμοποιώντας τα ίδια βήματα και τον ίδιο ρυθμό έγχυσης που περιγράφονται για το κυτταρικό μέρος CD8+. Μετά τη χορήγηση του κυτταρικού μέρους CD4+, εκπλύνετε τη σωλήνωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), χρησιμοποιώντας αρκετή ποσότητα διαλύματος έκπλυσης για τον καθαρισμό της σωλήνωσης και του μήκους του IV καθετήρα. Ο χρόνος έγχυσης θα ποικίλλει και κατά κανόνα θα είναι μικρότερος από 15 λεπτά για κάθε μέρος.

Μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης

- Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης, πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το Breyanzi πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

- Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν και όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Breyanzi (στερεά και υγρά απόβλητα) θα πρέπει να διακινούνται και να απορρίπτονται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1631/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 4 Απριλίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ ΚΑΙ
ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή των βιολογικώς δραστικών ουσιών

Juno Therapeutics Inc.
1522 217th Pl. SE
Bothell
WA 98021
Ηνωμένες Πολιτείες

Celgene Corporation
556 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901
Ηνωμένες Πολιτείες

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
 - Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Βασικά στοιχεία:

Διαθεσιμότητα τοσιλιζουμάμπης και ειδικευση του κέντρου μέσω του προγράμματος ελεγχόμενης διανομής

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι τα νοσοκομεία και τα συσχετιζόμενα με αυτά κέντρα που διανέμουν το Breyanzi είναι ειδικευμένα σύμφωνα με το συμφωνημένο πρόγραμμα ελεγχόμενης διανομής:

- διασφαλίζοντας άμεση πρόσβαση σε 1 δόση τοσιλιζουμάμπης ανά ασθενή στο κέντρο, πριν από την έγχυση του Breyanzi. Το κέντρο θεραπείας πρέπει επίσης να έχει πρόσβαση σε μια επιπλέον δόση τοσιλιζουμάμπης εντός 8 ωρών μετά από κάθε προηγούμενη δόση. Στην απίθανη περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναγράφεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, θα διασφαλίσει ότι υπάρχουν στο κέντρο κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα, αντί της τοσιλιζουμάμπης, για την αντιμετώπιση του CRS.
- οι επαγγελματίες υγείας (ΕΥ) που εμπλέκονται στη θεραπεία ενός ασθενούς έχουν ολοκληρώσει το εκπαιδευτικό πρόγραμμα.

Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα

Πριν από την κυκλοφορία του Breyanzi σε κάθε Κράτος Μέλος, ο ΚΑΚ πρέπει να συμφωνήσει με την εθνική αρμόδια αρχή σχετικά με το περιεχόμενο και τη μορφή του εκπαιδευτικού υλικού.

Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα για τους ΕΥ

Όλοι οι ΕΥ που αναμένεται να συνταγογραφήσουν, να διανείμουν και να χορηγήσουν το Breyanzi θα λάβουν έναν οδηγό επαγγελματιών υγείας, ο οποίος θα περιέχει πληροφορίες σχετικά με:

- την ταυτοποίηση του CRS και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του ICANS,
- τη διαχείριση του CRS και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του ICANS,
- την επαρκή παρακολούθηση του CRS και των σοβαρών νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένου του ICANS,
- την παροχή όλων των συναφών πληροφοριών στους ασθενείς
- τη διασφάλιση άμεσης πρόσβασης σε 1 δόση τοσιλιζουμάμπης ανά ασθενή στο κέντρο πριν από την έγχυση του Breyanzi. Το κέντρο θεραπείας πρέπει να έχει πρόσβαση σε μια πρόσθετη δόση τοσιλιζουμάμπης εντός 8 ωρών από κάθε προηγούμενη δόση. Στην απίθανη περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναγράφεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, θα διασφαλίζεται ότι υπάρχουν στο κέντρο κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα για την αντιμετώπιση του CRS

- τον κίνδυνο δευτεροπαθούς κακοήθειας με προέλευση από τα T κύτταρα
- τα στοιχεία επικοινωνίας για την εξέταση δείγματος όγκου μετά την ανάπτυξη δευτεροπαθούς κακοήθειας με προέλευση από τα T κύτταρα
- την παροχή πληροφοριών σχετικά με τη μακροχρόνια μελέτη παρακολούθησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας και τη σημασία της συνεισφοράς σε μια τέτοια μελέτη
- τη διασφάλιση ότι η αναφορά των ανεπιθύμητων ενεργειών γίνεται επαρκώς και κατάλληλα
- τη διασφάλιση ότι παρέχονται αναλυτικές οδηγίες σχετικά με τη διαδικασία απόψυξης.

Εκπαιδευτικό πρόγραμμα για ασθενείς

Σε όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν το Breyanzi θα δοθεί μια κάρτα ασθενούς, η οποία θα περιέχει τα ακόλουθα βασικά μηνύματα:

- τους κινδύνους για CRS και σοβαρές νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίζονται με το Breyanzi
- την ανάγκη άμεσης αναφοράς των συμπτωμάτων του πιθανολογούμενου CRS και της νευροτοξικότητας στον θεράποντα ιατρό τους
- την ανάγκη παραμονής κοντά στην τοποθεσία στην οποία έλαβαν το Breyanzi για τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά την έγχυση του Breyanzi
- την ανάγκη να έχουν πάντοτε μαζί τους την κάρτα ασθενούς
- μια υπενθύμιση προς τους ασθενείς να δείχνουν την κάρτα ασθενούς σε όλους τους ΕΥ, καθώς και στις καταστάσεις έκτακτης ανάγκης, και ένα μήνυμα για τους ΕΥ ότι ο ασθενής έχει υποβληθεί σε θεραπεία με Breyanzi
- πεδία για την αναγραφή στοιχείων επικοινωνίας του συνταγογραφούντα και την αναγραφή του αριθμού παρτίδας.

• Υποχρέωση λήψης μετεγκριτικών μέτρων

Ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα παρακάτω μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Για την περαιτέρω αξιολόγηση της σταθερότητας της ποιότητας του προϊόντος και των κλινικών εκβάσεων, ο ΚΑΚ θα υποβάλει ανάλυση παρτίδων και αντίστοιχα δεδομένα κλινικής ασφάλειας και αποτελεσματικότητας από τουλάχιστον τριάντα (30) παρτίδες τελικού προϊόντος Breyanzi που θα έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ασθενών συμπεριληφθέντων σε μια μη παρεμβατική μελέτη βασισμένη σε δευτερογενή χρήση δεδομένων από υπάρχοντα μητρώα, σε συμμόρφωση με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο. Βάσει αυτών των δεδομένων, ο ΚΑΚ θα πρέπει επίσης να παράσχει μια αξιολόγηση της ανάγκης για αναθεώρηση των προδιαγραφών του τελικού προϊόντος. Θα πρέπει να παρασχεθούν ενδιάμεσες εκθέσεις μετά από περίπου 15 παρτίδες και οποιαδήποτε σημαντικά αποτελέσματα εκτός τάσης (out of trend) θα πρέπει να αναφερθούν αμέσως.	Ενδιάμεσες εκθέσεις που πρέπει να υποβληθούν σε συμμόρφωση με το ΣΔΚ. Τελική έκθεση έως τις 31 Δεκεμβρίου 2026
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Για τον περαιτέρω χαρακτηρισμό της μακροχρόνιας ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του Breyanzi στις εγκεκριμένες ενδείξεις του, ο ΚΑΚ θα διεξάγει και θα υποβάλει τα αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης βασισμένης σε δεδομένα από μητρώο, σύμφωνα με ένα συμφωνημένο πρωτόκολλο.	Ενδιάμεσες εκθέσεις που πρέπει να υποβληθούν σε συμμόρφωση με το ΣΔΚ. Τελική έκθεση: Δ' τρίμηνο 2043

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ κύτταρα/ml / $1,1-70 \times 10^6$ κύτταρα/ml διασπορά για έγχυση
lisocabtagene maraleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Αυτόλογα ανθρώπινα T κύτταρα γενετικά τροποποιημένα με λεντιικό φορέα που κωδικοποιεί έναν χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR) έναντι του CD19, που αποτελούνται από τα κυτταρικά μέρη CD8+ και CD4+ με περιεκτικότητα $1,1-70 \times 10^6$ CAR+ βιώσιμων T κυττάρων/ml για κάθε μέρος.

Αυτό το φάρμακο περιέχει κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: Cryostor CS10, νάτριο χλωριούχο, νάτριο γλυκονικό, νάτριο οξικό τριωδρικό, κάλιο χλωριούχο, μαγνήσιο χλωριούχο, ανθρώπινη λευκωματίνη, N-ακετυλο-DL-τρυπτοφάνη, καπρυλικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπορά προς έγχυση

Περιέχει 1-4 φιαλίδια κυτταρικού μέρους CD8+ και 1-4 φιαλίδια κυτταρικού μέρους CD4+.
Περιεχόμενα: 4,6 ml διασποράς κυττάρων/φιαλίδιο.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.

Μην ακτινοβολείτε.

ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης και το πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση πριν από τη χρήση.

ΣΤΑΜΑΤΗΣΤΕ Επιβεβαιώστε την ταυτότητα του ασθενούς πριν από την έγχυση.

Χορηγήστε πρώτα το κυτταρικό μέρος CD8+.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για αυτόλογη χρήση μόνο

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

	Κυτταρικό μέρος CD8+	Κυτταρικό μέρος CD4+
EXP		

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη εντός της αέριας φάσης υγρού αζώτου ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).
Μην καταψύχετε εκ νέου.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα.
Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σε συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1631/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>

Επαληθεύστε την ταυτότητα του ασθενούς

SEC:

Όνομα:

Επώνυμο:

Ημερομηνία γέννησης:

JOIN:

Aph ID/DIN:

	Κυτταρικό μέρος CD8+	Κυτταρικό μέρος CD4+
Lot		

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

ΚΟΥΤΙ (ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΜΕΡΟΣ CD8+)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ κύτταρα/ml / $1,1-70 \times 10^6$ κύτταρα/ml διασπορά προς έγχυση
lisocabtagene maraleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Αυτόλογα ανθρώπινα T κύτταρα γενετικά τροποποιημένα με λεντιϊκό φορέα που κωδικοποιεί έναν χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR) έναντι του CD19

Κυτταρικό μέρος CD8+

Το φιαλίδιο περιέχει $5,1-322 \times 10^6$ CAR + βιώσιμα T κύτταρα σε 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ κύτταρα/ml)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: Cryostor CS10, νάτριο χλωριούχο, νάτριο γλυκονικό, νάτριο οξικό τριυδρικό, κάλιο χλωριούχο, μαγνήσιο χλωριούχο, ανθρώπινη λευκωματίνη, N-ακετυλο-DL-τροπτοφάνη, καπρυλικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. το εξωτερικό κουτί και το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπορά προς έγχυση

1-4 φιαλίδια CAR + βιώσιμα T κύτταρα (κυτταρικό μέρος CD8+)

Περιεχόμενα: 4,6 ml διασποράς κυττάρων/φιαλίδιο.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.

Μην ακτινοβολείτε.

ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.

Διαβάστε το εξωτερικό κουτί, το πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση και το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

1. Χορηγήστε πρώτα το CD8+

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για αυτόλογη χρήση μόνο

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη εντός της αέριας φάσης υγρού αζώτου ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).
Μην καταψύχετε εκ νέου.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σε συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1631/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ >

Επαληθεύστε την ταυτότητα του ασθενούς
Όνομα:
Επώνυμο:
Ημερομηνία γέννησης:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

ΚΟΥΤΙ (ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΜΕΡΟΣ CD4+)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ κύτταρα/ml / $1,1-70 \times 10^6$ κύτταρα/ml διασπορά προς έγχυση
lisocabtagene maraleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Αυτόλογα ανθρώπινα T κύτταρα γενετικά τροποποιημένα με ένα λεντιϊκό φορέα που κωδικοποιεί έναν χιμαιρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR) έναντι του CD19

Κυτταρικό μέρος CD4+

Το φιαλίδιο περιέχει $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ βιώσιμα T κύτταρα σε 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ κύτταρα/ml)

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει επίσης: Cryostor CS10, νάτριο χλωριούχο, νάτριο γλυκονικό, νάτριο οξικό τριυδρικό, κάλιο χλωριούχο, μαγνήσιο χλωριούχο, ανθρώπινη λευκωματίνη, N-ακετυλο-DL-τροπτοφάνη, καπρυλικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. το εξωτερικό κουτί και το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Διασπορά προς έγχυση

1-4 φιαλίδια CAR+ βιώσιμα T κύτταρα (κυτταρικό μέρος CD4+)

Περιεχόμενα: 4,6 ml διασποράς κυττάρων/φιαλίδιο.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.

Μην ακτινοβολείτε.

ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.

Διαβάστε το εξωτερικό κουτί, το πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση και το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

2. Χορηγήστε το CD4+ δεύτερο.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Για αυτόλογη χρήση μόνο

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη εντός της αέριας φάσης υγρού αζώτου ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Μην καταψύχετε εκ νέου.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σε συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1631/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Επαληθεύστε την ταυτότητα του ασθενούς
Όνομα:
Επώνυμο:
Ημερομηνία γέννησης:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δεν εφαρμόζεται.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Δεν εφαρμόζεται.

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ (ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΜΕΡΟΣ CD8+)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ κύτταρα/ml / $1,1-70 \times 10^6$ κύτταρα/ml έγχυση
lisocabtagene maraleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

1. Χορηγήστε πρώτα το CD8+

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Επαληθεύστε την ταυτότητα του ασθενούς
Όνομα:
Επώνυμο:
Ημερομηνία γέννησης:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Κυτταρικό μέρος CD8+ $5,1-322 \times 10^6$ κύτταρα/4,6 ml.

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για αυτόλογη χρήση μόνο

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ (ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΜΕΡΟΣ CD4+)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ κύτταρα/ml / $1,1-70 \times 10^6$ κύτταρα/ml έγχυση
lisocabtagene maraleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)
IV

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

2. Χορηγήστε το CD4+ δεύτερο

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Επαληθεύστε την ταυτότητα του ασθενούς
Όνομα:
Επώνυμο:
Ημερομηνία γέννησης:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

Κυτταρικό μέρος CD4+ $5,1-322 \times 10^6$ κύτταρα/4,6 ml.

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Για αυτόλογη χρήση μόνο

**ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΠΙΣΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ
ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΓΙΑ ΕΓΧΥΣΗ (RfIC)**

**ΤΟ ΟΠΟΙΟ ΕΣΩΚΛΕΙΕΤΑΙ ΣΕ ΚΑΘΕ ΑΠΟΣΤΟΛΗ ΠΡΟΟΡΙΖΟΜΕΝΗ ΓΙΑ ΕΝΑΝ
ΑΣΘΕΝΗ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ κύτταρα/ml / $1,1-70 \times 10^6$ κύτταρα/ml διασπορά προς έγχυση
lisocabtagene maraleucel (CAR+ βιώσιμα T κύτταρα)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Αυτόλογα ανθρώπινα T κύτταρα γενετικά τροποποιημένα με έναν λεντιικό φορέα που κωδικοποιεί έναν χμιαϊρικό αντιγονικό υποδοχέα (CAR) έναντι του CD19, που αποτελούνται από τα κυτταρικά μέρη CD8+ και CD4+ με περιεκτικότητα $1,1-70 \times 10^6$ CAR+ βιώσιμων T κυττάρων/ml για κάθε μέρος.

**3. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ, ΚΑΙ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ
ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Διασπορά προς έγχυση
1-4 φιαλίδια CAR+ βιώσιμων T κυττάρων
Περιεχόμενα: 4,6 ml διασποράς κυττάρων/φιαλίδιο.

Κυτταρικό μέρος CD8+

Κυτταρικό μέρος CD4+

Το φιαλίδιο περιέχει $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ βιώσιμα T κύτταρα σε 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ κύτταρα/ml).

Δόση του φαρμακευτικού προϊόντος:

Ανατρέξτε στις πληροφορίες του προϊόντος για πλήρεις οδηγίες σχετικά με τη δοσολογία. Στο τέλος αυτού του πιστοποιητικού αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC) παρέχεται φύλλο εργασίας επαλήθευσης της δόσης.

Δόση	[μεταβλητό πεδίο] $\times 10^6$ CAR+ βιώσιμα T κύτταρα			
Συγκέντρωση CAR+ βιώσιμων T κυττάρων	[μεταβλητό πεδίο] $\times 10^6$ CAR+ βιώσιμα T κύτταρα/ml			
Συνολικός όγκος δόσης	[μεταβλητό πεδίο] ml	Αριθμός απαιτούμενων φιαλιδίων:		[μεταβλητό πεδίο]
Όγκος δόσης από κάθε φιαλίδιο	Πρώτο φιαλίδιο	[μεταβλητό πεδίο] ml	Τρίτο φιαλίδιο	[μεταβλητό πεδίο] ml ή ☐ Δ/Ε
	Δεύτερο φιαλίδιο	[μεταβλητό πεδίο] ml ή ☐ Δ/Ε	Τέταρτο φιαλίδιο	[μεταβλητό πεδίο] ml ή ☐ Δ/Ε
Σημαντικό: Χρησιμοποιήστε μία σύριγγα ανά φιαλίδιο. Βεβαιωθείτε ότι εγχέεται μόνο ο αναγραφόμενος «Όγκος δόσης από κάθε φιαλίδιο».				

Σε αυτό το πακέτο περιλαμβάνεται(ονται) ετικέτα(ες) σύριγγας

Όγκοι έγχυσης κυτταρικού μέρους CD8+ ανά σύριγγα και ετικέτες σύριγγας

Όγκοι έγχυσης κυτταρικού μέρους CD4+ ανά σύριγγα και ετικέτες σύριγγας

Σημείωση: Χρησιμοποιήστε μία σύριγγα ανά φιαλίδιο. Βεβαιωθείτε ότι εγχέεται μόνο ο αναγραφόμενος «Όγκος δόσης από κάθε φιαλίδιο».

Όγκος πρώτης σύριγγας [μεταβλητό πεδίο] ml	Επικολλήστε την ετικέτα της σύριγγας αρ. 1 του κυτταρικού μέρους CD8+ εδώ Επικολλήστε την ετικέτα της σύριγγας αρ. 1 του κυτταρικού μέρους CD4+ εδώ Αποκολλήστε εδώ
Όγκος δεύτερης σύριγγας [μεταβλητό πεδίο] ml Ή ΔΙΑΓΡΑΦΗ	Επικολλήστε την ετικέτα της σύριγγας αρ. 2 του κυτταρικού μέρους CD8+ εδώ Επικολλήστε την ετικέτα της σύριγγας αρ. 2 του κυτταρικού μέρους CD4+ εδώ Αποκολλήστε εδώ
Όγκος τρίτης σύριγγας [μεταβλητό πεδίο] ml Ή ΔΙΑΓΡΑΦΗ	Επικολλήστε την ετικέτα της σύριγγας αρ. 3 του κυτταρικού μέρους CD8+ εδώ Επικολλήστε την ετικέτα της σύριγγας αρ. 3 του κυτταρικού μέρους CD4+ εδώ Αποκολλήστε εδώ
Όγκος τέταρτης σύριγγας [μεταβλητό πεδίο] ml Ή ΔΙΑΓΡΑΦΗ	Επικολλήστε την ετικέτα της σύριγγας αρ. 4 του κυτταρικού μέρους CD8+ εδώ Επικολλήστε την ετικέτα της σύριγγας αρ. 4 του κυτταρικού μέρους CD4+ εδώ Αποκολλήστε εδώ

4. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε τις πληροφορίες του προϊόντος πριν από τη χρήση.

Ενδοφλέβια χρήση.

Μην ακτινοβολείτε.

ΜΗ χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.

Διαβάστε το εξωτερικό κουτί, το πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfC) και το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

5. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

ΦΥΛΑΣΣΕΤΕ ΑΥΤΟ ΤΟ ΕΓΓΡΑΦΟ ΚΑΙ ΝΑ ΤΟ ΕΧΕΤΕ ΔΙΑΘΕΣΙΜΟ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΟΥ BREYANZI

Για να αναφέρετε οποιεσδήποτε ανησυχίες ή εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις, καλέστε:

Φυλάξτε ένα αντίγραφο αυτού του εντύπου στον ιατρικό φάκελο του ασθενούς.

Για αυτόλογη χρήση μόνο.

6. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε και μεταφέρετε στην κατάψυξη εντός της αέριας φάσης υγρού αζώτου ($\leq -130^{\circ}\text{C}$). Μην καταψύχετε εκ νέου.

7. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΤΗΝ ΠΑΡΤΙΔΑ

Πληροφορίες προϊόντος

Παρασκευάστηκε από:	
Ημερομηνία παρασκευής:	
Ημερομηνία λήξης:	

8. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σε συμμόρφωση με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

9. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Στοιχεία ασθενούς

Όνομα:		Επώνυμο:	
Ημερομηνία γέννησης:		Lot:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

11. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/22/1631/001

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Breyanzi 1,1-70 x 10⁶ κύτταρα/ml / 1,1-70 x 10⁶ κύτταρα/ml διασπορά προς έγχυση
lisocabtagene maraleucel (χμαιοϊκός αντιγονικός υποδοχέας [CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα])

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Ο ιατρός σας θα σας δώσει μια Κάρτα ασθενούς. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που υπάρχουν σε αυτή.
- Επιδεικνύετε πάντα την Κάρτα ασθενούς στον ιατρό ή τον νοσοκόμο όταν τον επισκέπτεστε ή εάν επισκεφθείτε το νοσοκομείο.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Breyanzi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Breyanzi
3. Πώς να πάρετε το Breyanzi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Breyanzi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Breyanzi και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Breyanzi

Το Breyanzi περιέχει τη δραστική ουσία lisocabtagene maraleucel, έναν τύπο θεραπείας που ονομάζεται «γενετικά τροποποιημένη κυτταρική θεραπεία».

Το Breyanzi παρασκευάζεται από τα δικά σας λευκά αιμοσφαίρια. Για να γίνει αυτό, λαμβάνεται μέρος του αίματός σας, απομονώνονται τα λευκά αιμοσφαίρια και, στη συνέχεια, τα λευκά αιμοσφαίρια στέλνονται σε εργαστήριο για να τροποποιηθούν για την παρασκευή του Breyanzi.

Ποια είναι η χρήση του Breyanzi

Το Breyanzi χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με έναν τύπο καρκίνου του αίματος που ονομάζεται λέμφωμα, ο οποίος προσβάλλει τον λεμφικό σας ιστό και προκαλεί ανεξέλεγκτη αύξηση των λευκών αιμοσφαιρίων σας. Το Breyanzi χρησιμοποιείται για το:

- διάχυτο λέμφωμα από μεγάλα B κύτταρα
- υψηλής κακοήθειας λέμφωμα B κυττάρων
- πρωτοπαθές λέμφωμα μεσοθωρακίου από μεγάλα B κύτταρα
- λεμφοζιδιακό λέμφωμα βαθμού 3B.

Πώς δρα το Breyanzi

- Τα κύτταρα του Breyanzi έχουν τροποποιηθεί γενετικά για να αναγνωρίζουν τα κύτταρα του λεμφώματος στον οργανισμό σας.
- Όταν στη συνέχεια αυτά τα κύτταρα επανεισαχθούν στο αίμα σας, μπορούν να αναγνωρίσουν και να επιτεθούν στα κύτταρα του λεμφώματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Breyanzi

Δεν πρέπει να πάρετε το Breyanzi:

- σε περίπτωση αλλεργίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικοί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.
- εάν δεν μπορείτε να λάβετε τη θεραπεία (ονομάζεται λεμφολυτική χημειοθεραπεία) που μειώνει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματός σας (βλ. επίσης παράγραφο 3, Πώς χορηγείται το Breyanzi).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Πριν πάρετε το Breyanzi, θα πρέπει να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν:

- έχετε τυχόν προβλήματα με τους πνεύμονες ή την καρδιά
- έχετε χαμηλή αρτηριακή πίεση
- έχετε μια λοίμωξη ή άλλες φλεγμονώδεις παθήσεις. Η λοίμωξη θα αντιμετωπιστεί πριν σας χορηγηθεί το Breyanzi
- έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων από ένα άλλο άτομο κατά τους τελευταίους 4 μήνες. Τα μεταμοσχευμένα κύτταρα μπορούν να επιτεθούν στον οργανισμό σας (νόσος «μοσχεύματος έναντι του ξενιστή»), προκαλώντας συμπτώματα όπως εξάνθημα, ναυτία, εμετό, διάρροια και αίμα στα κόπρανα
- παρατηρήσετε ότι τα συμπτώματα του καρκίνου σας επιδεινώνονται. Αυτά τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, αίσθημα αδυναμίας, νυχτερινούς ιδρώτες, αιφνίδια απώλεια βάρους
- είχατε ηπατίτιδα Β ή C ή λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV)
- εμβολιαστήκατε τις τελευταίες 6 εβδομάδες ή σχεδιάζετε να εμβολιαστείτε τους επόμενους μήνες. Για περισσότερες πληροφορίες, βλ. **Εμβόλια με ζώντες ιούς** παρακάτω.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς (ή εάν έχετε αμφιβολίες), απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Breyanzi.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Breyanzi ενδέχεται να αναπτύξουν νέους τύπους καρκίνου. Μετά τη θεραπεία με το Breyanzi και παρόμοια φάρμακα υπήρξαν αναφορές για ασθενείς που ανέπτυξαν καρκίνο, ο οποίος ξεκίνησε από έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται Τ κύτταρα. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε νέο οίδημα των αδένων σας (λεμφαδένες) ή αλλαγές στο δέρμα σας, όπως νέα εξανθήματα ή εξογκώματα.

Εξετάσεις και έλεγχοι

Πριν πάρετε το Breyanzi, ο γιατρός σας:

- θα ελέγξει τους πνεύμονες, την καρδιά και την αρτηριακή σας πίεση
- θα αναζητήσει ενδείξεις λοίμωξης – οποιαδήποτε λοίμωξη θα αντιμετωπιστεί πριν λάβετε το Breyanzi
- θα αναζητήσει ενδείξεις της «νόσου μοσχεύματος έναντι του ξενιστή», η οποία μπορεί να εμφανιστεί μετά από μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων από ένα άλλο άτομο
- θα ελέγξει το αίμα σας για ουρικό οξύ και το πόσα καρκινικά κύτταρα υπάρχουν στο αίμα σας. Αυτό θα δείξει εάν είναι πιθανό να αναπτύξετε μια πάθηση που ονομάζεται σύνδρομο λύσης όγκου. Ενδέχεται να σας χορηγηθούν φάρμακα για να βοηθήσουν στην πρόληψη αυτής της νόσου.
- θα ελέγξει εάν ο καρκίνος σας επιδεινώνεται
- θα ελέγξει για ηπατίτιδα Β και C, και λοίμωξη από HIV.

Αφού πάρετε το Breyanzi

- Εάν παρουσιάσετε κάποιες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας, επειδή μπορεί να χρειαστείτε θεραπεία γι' αυτές. Βλ. «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4.

- Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά τις αιματολογικές εξετάσεις σας, καθώς ο αριθμός των αιμοσφαιρίων μπορεί να μειωθεί.
- Μείνετε κοντά στο κέντρο θεραπείας όπου λάβατε το Breyanzi για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Βλ. παραγράφους 3 και 4.
- Μην κάνετε δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών ή κυττάρων για μεταμόσχευση.

Θα σας ζητηθεί να εγγραφείτε σε ένα μητρώο για τουλάχιστον 15 χρόνια, προκειμένου να κατανοήσουμε καλύτερα τις μακροχρόνιες επιδράσεις του Breyanzi.

Παιδιά και έφηβοι

Το Breyanzi δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Breyanzi

Ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή.

Βλ. παράγραφο 3 για πληροφορίες σχετικά με τα φάρμακα που θα σας χορηγηθούν πριν λάβετε το Breyanzi.

Φάρμακα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα

Πριν σας χορηγηθεί το Breyanzi, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε φάρμακα που αποδυναμώνουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, όπως:

- κορτικοστεροειδή.

Αυτό σας ζητείται επειδή αυτά τα φάρμακα μπορεί να μειώσουν την επίδραση του Breyanzi.

Άλλα φάρμακα για τη θεραπεία του καρκίνου

Κάποια αντικαρκινικά φάρμακα θα μπορούσαν να μειώσουν την επίδραση του Breyanzi. Ο γιατρός σας θα εξετάσει το εάν χρειάζεστε άλλες αντικαρκινικές θεραπείες.

Εμβόλια με ζώντες ιούς

Δεν πρέπει να σας χορηγηθούν ορισμένα εμβόλια που ονομάζονται εμβόλια με ζώντες ιούς:

- στις 6 εβδομάδες πριν σας χορηγηθεί ο σύντομος κύκλος χημειοθεραπείας (που ονομάζεται λεμφολυτική χημειοθεραπεία) για την προετοιμασία του οργανισμού σας για το Breyanzi.
- κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Breyanzi.
- μετά τη θεραπεία ενώ το ανοσοποιητικό σας σύστημα ανακάμπτει.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρειάζεται να κάνετε οποιαδήποτε εμβόλια.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του ιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο ή υποβληθείτε σε λεμφολυτική χημειοθεραπεία. Οι επιδράσεις του Breyanzi σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες δεν είναι γνωστές και μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας ή το μωρό που θηλάζει.

- Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος μετά τη θεραπεία με Breyanzi, ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας.
- Θα υποβληθείτε σε τεστ εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας. Το Breyanzi θα πρέπει να χορηγείται μόνο εάν το αποτέλεσμα δείχνει ότι δεν είστε έγκυος.

Συζητήστε με τον γιατρό σας την ανάγκη αντισύλληψης.

Συζητήστε με τον γιατρό σας το ενδεχόμενο εγκυμοσύνης εάν έχετε λάβει το Breyanzi.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε, μη χειρίζεστε μηχανήματα και μη συμμετέχετε σε δραστηριότητες κατά τις οποίες πρέπει να είστε σε εγρήγορση, για τουλάχιστον 8 εβδομάδες μετά τη θεραπεία. Το Breyanzi μπορεί να

σας κάνει να νιώσετε υπνηλία, να μειώσει την αντίληψη και να προκαλέσει σύγχυση και επιληπτικές κρίσεις (σπασμούς).

Το Breyanzi περιέχει νάτριο, κάλιο και διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO)

Αυτό το φάρμακο περιέχει έως 12,5 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου αλάτος) ανά φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με το 0,6% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα. Μπορούν να χορηγηθούν έως 8 φιαλίδια αυτού του φαρμάκου ανά δόση, που συνολικά περιέχει 100 mg νατρίου ή 5% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου για έναν ενήλικα.

Το φάρμακο αυτό περιέχει έως 0,2 mmol (ή 6,5 mg) καλίου ανά δόση. Ο γιατρός σας θα λάβει υπόψη αυτή την περιεκτικότητα σε κάλιο, εάν τα νεφρά σας δεν λειτουργούν σωστά ή ακολουθείτε δίαιτα ελεγχόμενου καλίου.

Αυτό το φάρμακο περιέχει επίσης DMSO το οποίο μπορεί να προκαλέσει σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

3. Πώς να πάρετε το Breyanzi

Κάρτα Ασθενούς

- Ο ιατρός σας θα σας δώσει μια Κάρτα Ασθενούς. Διαβάστε την προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που υπάρχουν σε αυτήν.
- Επιδεικνύετε πάντα την Κάρτα Ασθενούς στον ιατρό ή τον νοσοκόμο όταν τον επισκέπτεστε ή εάν επισκεφθείτε το νοσοκομείο.

Λήψη αίματος για την παρασκευή του Breyanzi από τα λευκά αιμοσφαίρια σας

Το Breyanzi παρασκευάζεται από τα δικά σας λευκά αιμοσφαίρια.

- Ο γιατρός σας θα πάρει λίγο από το αίμα σας εισάγοντας έναν σωλήνα (καθετήρα) στη φλέβα σας. Μερικά από τα λευκά σας αιμοσφαίρια θα απομονωθούν από το αίμα σας. Το υπόλοιπο αίμα σας θα επιστραφεί στο σώμα σας. Αυτό ονομάζεται «λευκαφαίρεση» και μπορεί να διαρκέσει 3 έως 6 ώρες. Αυτή η διαδικασία μπορεί να χρειαστεί να επαναληφθεί.
- Στη συνέχεια, τα λευκά σας αιμοσφαίρια θα σταλούν για την παρασκευή του Breyanzi.

Άλλα φάρμακα που θα σας χορηγηθούν πριν από το Breyanzi

- Λίγες ημέρες πριν λάβετε το Breyanzi, θα υποβληθείτε σε έναν σύντομο κύκλο χημειοθεραπείας. Αυτό θα γίνει για να απομακρυνθούν τα υπάρχοντα λευκά αιμοσφαίρια σας.
- Λίγο πριν λάβετε το Breyanzi, θα σας δοθεί παρακεταμόλη και ένα αντισταμινικό φάρμακο. Αυτό θα γίνει για να μειωθεί ο κίνδυνος αντιδράσεων στην έγχυση και πυρετού.

Πώς χορηγείται το Breyanzi

- Ο γιατρός σας θα ελέγξει ότι το Breyanzi παρασκευάστηκε από το αίμα σας επιβεβαιώνοντας ότι τα στοιχεία ταυτότητας ασθενούς στις ετικέτες του φαρμάκου αντιστοιχούν στα στοιχεία σας.
- Το Breyanzi χορηγείται με έγχυση (ενστάλαξη) μέσω ενός σωλήνα στη φλέβα σας.
- Θα λάβετε εγχύσεις των CD8 θετικών κυττάρων, που θα ακολουθούνται αμέσως από εγχύσεις των CD4 θετικών κυττάρων. Η διάρκεια της έγχυσης θα ποικίλλει, αλλά κατά κανόνα θα είναι μικρότερη των 15 λεπτών για καθέναν από τους 2 τύπους κυττάρων.

Μετά τη χορήγηση του Breyanzi

- Μείνετε κοντά στο κέντρο θεραπείας όπου λάβατε τη θεραπεία με το Breyanzi – για τουλάχιστον 4 εβδομάδες.
- Κατά την πρώτη εβδομάδα μετά τη θεραπεία, θα χρειαστεί να επιστρέψετε στο κέντρο θεραπείας 2 έως 3 φορές για να ελέγξει ο ιατρός σας εάν η θεραπεία σας είναι αποτελεσματική – και για να σας βοηθήσει με τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παραγράφους 2 και 4.

Εάν παραλείψετε ένα ραντεβού

Καλέστε τον ιατρό σας ή το κέντρο θεραπείας το συντομότερο δυνατόν για να κλείσετε άλλο ραντεβού.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση του Breyanzi:

- πυρετό, ρίγη ή τρέμουλο, αίσθημα κούρασης, ταχύ ή ακανόνιστο καρδιακό παλμό, τάση λιποθυμίας και δύσπνοια – αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις ενός σοβαρού προβλήματος που ονομάζεται «σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών».
- σύγχυση, μειωμένη εγρήγορση (μειωμένη συνείδηση), δυσκολία στην ομιλία ή διαταραχή της ομιλίας, τρέμουλο (τρόμος), αίσθημα άγχους, αίσθημα ζάλης και πονοκέφαλος – αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας πάθησης που ονομάζεται σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενο με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICANS) ή ενδείξεις προβλημάτων του νευρικού σας συστήματος.
- αίσθημα θερμότητας, πυρετός, ρίγη ή τρέμουλο – αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις λοίμωξης. Οι λοιμώξεις μπορεί να προκαλούνται από:
 - χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων, τα οποία βοηθούν στην καταπολέμηση των λοιμώξεων ή
 - χαμηλά επίπεδα αντισωμάτων που ονομάζονται «ανοσοσφαιρίνες»
- αίσθημα μεγάλης κούρασης, αδυναμίας και δύσπνοιας – αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις χαμηλών επιπέδων ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία).
- αιμορραγία ή μωλωπισμός πιο εύκολα – αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις χαμηλών επιπέδων των κυττάρων του αίματος που είναι γνωστά ως αιμοπετάλια.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από τις παραπάνω ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη χορήγηση του Breyanzi, καθώς μπορεί να χρειαστείτε επείγουσα ιατρική θεραπεία.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Πολύ συχνές: μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- δυσκολία στον ύπνο
- χαμηλή αρτηριακή πίεση συμπεριλαμβανομένων ενδείξεων όπως ζάλη, λιποθυμία ή μεταβολές στην όραση
- βήχας
- αίσθημα αδιαθεσίας ή εμετός
- διάρροια ή δυσκοιλιότητα
- στομαχικός πόνος
- πρησμένοι αστράγαλοι, χέρια, πόδια και πρόσωπο.

Συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα

- δυσκολία στην ισορροπία ή στη βάρδιση

- υψηλή αρτηριακή πίεση που μπορεί να περιλαμβάνει ενδείξεις όπως πολύ δυνατοί πονοκέφαλοι, εφίδρωση ή δυσκολία στον ύπνο
- μεταβολές της όρασης
- μεταβολές της γεύσης
- αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή μικρά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια
- μούδιασμα και μυρμήγκιασμα στα πόδια ή τα χέρια
- σπασμοί ή επιληπτικές κρίσεις
- θρόμβοι αίματος ή προβλήματα με την πήξη του αίματος
- αιμορραγία του εντέρου σας
- λιγότερα ούρα
- αντιδράσεις στην έγχυση – όπως αίσθημα ζάλης, πυρετός και δύσπνοια
- χαμηλά επίπεδα φωσφορικών στο αίμα
- χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα
- εξάνθημα.

Όχι συχνές: μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα

- Ένας νέος τύπος καρκίνου που ξεκινά από έναν τύπο λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται T-κύτταρα (δευτεροπαθής κακοήθεια με προέλευση από τα T κύτταρα)
- ταχεία διάσπαση των καρκινικών κυττάρων, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση τοξικών αποβλήτων στην κυκλοφορία του αίματος – μια ένδειξη μπορεί να είναι τα σκούρα ούρα με συμπτώματα ναυτίας ή πόνου στο πλάι του στομάχου
- βαριά φλεγμονώδης πάθηση – τα συμπτώματα ενδέχεται να περιλαμβάνουν πυρετό, εξάνθημα, διόγκωση του ήπατος, του σπλήνα και των λεμφαδένων
- αδυναμία στην καρδιά που προκαλεί δύσπνοια και πρησμένους αστραγάλους
- υγρό γύρω από τους πνεύμονες
- αδυναμία των μυών του προσώπου
- οίδημα του εγκεφάλου.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον ιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω **του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Breyanzi

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση των κουτιών και στην επισήμανση του φιαλιδίου μετά την «EXP».

Φυλάσσετε κατεψυγμένο στην αέρια φάση υγρού αζώτου ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Breyanzi

- Η δραστική ουσία είναι το lisocabtagene maraleucel. Κάθε φιαλίδιο των 4,6 ml περιέχει διασπορά CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων (κυτταρικό μέρος CD8-θετικό ή κυτταρικό μέρος CD4-θετικό) με περιεκτικότητα $1,1 \times 10^6$ έως 70×10^6 CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων/ml για κάθε κυτταρικό μέρος. Μπορεί να υπάρχουν έως και 4 φιαλίδια από καθένα

από τα κυτταρικά μέρη CD8-θετικό ή CD4-θετικό, ανάλογα με τη συγκέντρωση του κρυοσυντηρούμενου φαρμάκου.

- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι: Cryostor CS10 (περιέχει διμεθυλοσουλφοξείδιο ή DMSO), νάτριο χλωριούχο, νάτριο γλυκονικό, νάτριο οξικό τριυδρικό, κάλιο χλωριούχο, μαγνήσιο χλωριούχο, ανθρώπινη λευκοματίνη, N-ακετυλο-DL-τρυπτοφάνη, καπρυλικό οξύ, ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. παράγραφο 2, «Το Breyanzi περιέχει νάτριο, κάλιο και διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO)».

Αυτό το φάρμακο περιέχει γενετικά τροποποιημένα ανθρώπινα αιμοκύτταρα.

Εμφάνιση του Breyanzi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Breyanzi είναι μια κυτταρική διασπορά προς έγχυση. Παρέχεται σε φιαλίδια ελαφρώς αδιαφανούς έως αδιαφανούς, άχρωμης έως κίτρινης ή καφεκίτρινης διασποράς. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 4,6 ml κυτταρικής διασποράς από το κυτταρικό μέρος CD8-θετικό ή CD4-θετικό.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από τον χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Το Breyanzi πρέπει να μεταφέρεται εντός του κέντρου θεραπείας μέσα σε κλειστούς, αδιάρρηκτους, στεγανούς περιέκτες.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Breyanzi θα πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια, προστατευτικό ρουχισμό και μέσα προστασίας ματιών) για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.

Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

Πριν από την απόψυξη των φιαλιδίων

- Επιβεβαιώστε ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά στοιχεία ασθενούς στη συσκευασία αποστολής.
- Το Breyanzi αποτελείται από CAR-θετικά βιώσιμα T κύτταρα διαμορφωμένα ως ξεχωριστά κυτταρικά μέρη CD8+ και CD4+. Υπάρχει ένα ξεχωριστό πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC) για κάθε κυτταρικό μέρος. Διαβάστε το RfIC (προσαρτημένο στο εσωτερικό της συσκευασίας αποστολής) για πληροφορίες σχετικά με τον αριθμό των συρίγγων που θα χρειαστείτε και τον προς χορήγηση όγκο των κυτταρικών μερών CD8+ και CD4+ (οι ετικέτες των συρίγγων παρέχονται με το RfIC).
- Επιβεβαιώστε τον χρόνο έγχυσης εκ των προτέρων και προσαρμόστε την ώρα έναρξης της απόψυξης του Breyanzi, έτσι ώστε να είναι διαθέσιμο για έγχυση όταν θα είναι έτοιμος ο ασθενής.

Σημείωση: Μόλις τα φιαλίδια των CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων (κυτταρικά μέρη CD8+ και CD4+) αφαιρεθούν από την κατάψυξη φύλαξης, η απόψυξη πρέπει να ολοκληρωθεί και τα κύτταρα να χορηγηθούν εντός 2 ωρών.

Απόψυξη των φιαλιδίων

- Επιβεβαιώστε ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά στοιχεία ασθενούς στο εξωτερικό κουτί και το πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC).
- Αφαιρέστε το κουτί του κυτταρικού μέρους CD8+ και το κουτί του κυτταρικού μέρους CD4+ από το εξωτερικό κουτί.
- Ανοίξτε κάθε εσωτερικό κουτί και επιθεωρήστε οπτικά το (τα) φιαλίδιο(α) για τυχόν φθορά. Εάν τα φιαλίδια έχουν υποστεί φθορά, επικοινωνήστε με την εταιρεία.
- Αφαιρέστε προσεκτικά τα φιαλίδια από τα κουτιά, τοποθετήστε τα φιαλίδια σε επίθεμα προστατευτικού φραγμού και αποψύξτε σε θερμοκρασία δωματίου. Αποψύξτε όλα τα φιαλίδια ταυτόχρονα. **Φροντίστε να διατηρείτε τα κυτταρικά μέρη CD8+ και CD4+ ξεχωριστά.**

Προετοιμασία της δόσης

- Βάσει της συγκέντρωσης των CAR-θετικών βιώσιμων T κυττάρων για κάθε μέρος, ενδέχεται να απαιτηθούν περισσότερα από ένα φιαλίδια καθενός από τα κυτταρικά μέρη CD8+ και CD4+ για την ολοκλήρωση μιας δόσης. Θα πρέπει να προετοιμάζεται μια ξεχωριστή σύριγγα για κάθε φιαλίδιο κυτταρικού μέρους CD8+ ή CD4+ που λαμβάνεται.

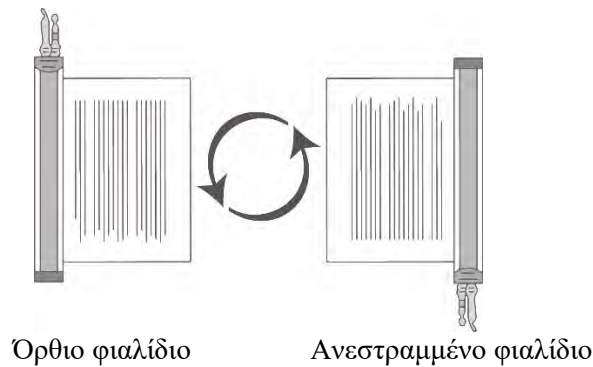
Σημείωση: Ο όγκος που θα πρέπει να αναρροφηθεί και να εγχυθεί ενδέχεται να διαφέρει για κάθε μέρος.

- Κάθε φιαλίδιο των 5 ml περιέχει έναν συνολικό αφαιρέσιμο όγκο των 4,6 ml T κυττάρων κυτταρικού μέρους CD8+ ή CD4+. Το Πιστοποιητικό RFI για κάθε μέρος υποδεικνύει τον όγκο (ml) των κυττάρων που πρέπει να αναρροφηθεί σε κάθε σύριγγα. Χρησιμοποιήστε τη μικρότερη σύριγγα άκρου Luer-lock που απαιτείται (1 ml έως 5 ml) για την αναρρόφηση του καθορισμένου όγκου από κάθε φιαλίδιο. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σύριγγα των 5 ml για όγκους κάτω των 3 ml.
- **Προετοιμάστε πρώτα τη (τις) σύριγγα(ες) του κυτταρικού μέρους CD8+.** Επιβεβαιώστε ότι τα αναγνωριστικά στοιχεία του ασθενούς που αναγράφονται στην ετικέτα της σύριγγας του κυτταρικού μέρους CD8+ αντιστοιχούν στα αναγνωριστικά στοιχεία του ασθενούς που αναγράφονται στην ετικέτα του φιαλιδίου του κυτταρικού μέρους CD8+. Επικολλήστε τις ετικέτες των συρίγγων του κυτταρικού μέρους CD8+ στη (στις) σύριγγα(ες) πριν αναρροφήσετε τον απαιτούμενο όγκο εντός της (των) σύριγγας(ών).
- Επαναλάβετε τη διαδικασία για το κυτταρικό μέρος CD4+.

Σημείωση: Είναι σημαντικό να επιβεβαιώσετε ότι ο όγκος που αναρροφήθηκε για κάθε κυτταρικό μέρος αντιστοιχεί στον όγκο που προσδιορίζεται στο αντίστοιχο και το πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC).

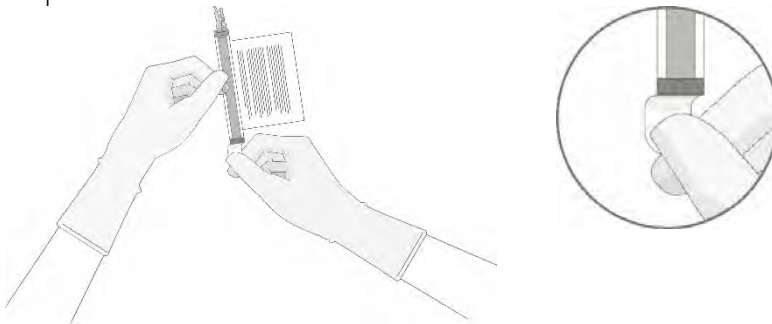
Η αναρρόφηση του απαιτούμενου όγκου κυττάρων από κάθε φιαλίδιο σε μια ξεχωριστή σύριγγα θα πρέπει να διεξάγεται με βάση τις ακόλουθες οδηγίες:

1. Κρατήστε το (τα) αποψυγμένο(α) φιαλίδιο(α) όρθιο(α) και αναστρέψτε το (τα) φιαλίδιο(α) για την ανάμιξη του κυτταρικού προϊόντος. Σε περίπτωση εμφανούς συσσωμάτωσης, συνεχίστε να αναστρέφετε το (τα) φιαλίδιο(α) έως ότου η συσσωμάτωση διασπαρθεί και τα κύτταρα φαίνονται να έχουν επανεναιωρηθεί ομοιόμορφα.



2. Επιθεωρήστε οπτικά το (τα) αποψυγμένο(α) φιαλίδιο(α) για τυχόν φθορά ή διαρροές. Μην το χρησιμοποιήσετε εάν το φιαλίδιο έχει υποστεί φθορά ή εάν η συσσωμάτωση δεν διασπείρεται - επικοινωνήστε με την εταιρεία. Το υγρό στα φιαλίδια θα πρέπει να είναι ελαφρώς αδιαφανές έως αδιαφανές, άχρωμο έως κίτρινο ή καφεκίτρινο.
3. Αφαιρέστε το κάλυμμα πολυαλουμινίου (εάν υπάρχει) από το κάτω μέρος του φιαλιδίου και σκουπίστε το διάφραγμα με ένα μαντηλάκι με οινόπνευμα. Αφήστε το διάφραγμα να στεγνώσει μόνο του πριν συνεχίσετε.

ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Η απουσία του καλύμματος πολυαλουμινίου δεν επηρεάζει τη στείριότητα του φιαλιδίου.

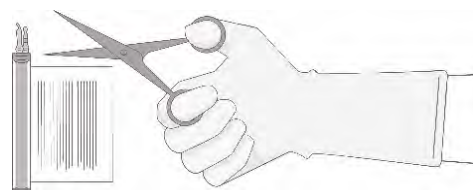


4. Κρατώντας το (τα) φιαλίδιο(α) σε όρθια θέση, κόψτε τη σφράγιση στη γραμμή σωλήνωσης στο επάνω μέρος του φιαλιδίου, ακριβώς πάνω από το φίλτρο, για να ανοίξετε την οπή εξαέρωσης στο φιαλίδιο.

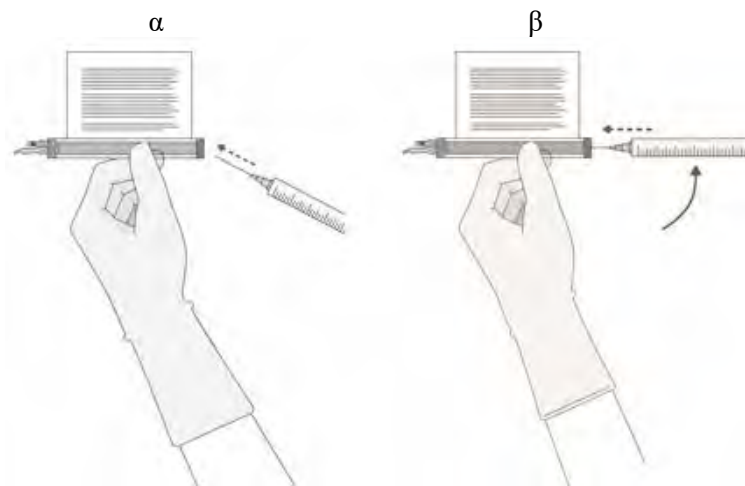
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: Προσέξτε ώστε να επιλέξετε τη σωστή γραμμή σωλήνωσης με το φίλτρο. Κόψτε ΜΟΝΟ τη σωλήνωση με φίλτρο.



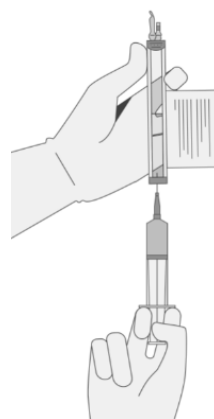
ΚΟΨΤΕ ΕΔΩ
Φίλτρο



5. Κρατήστε μια βελόνα 20 gauge, 1–1 ½ ιντσών, με το άνοιγμα του άκρου της βελόνας μακριά από το διάφραγμα της θύρας ανάκτησης.
- Εισαγάγετε τη βελόνα εντός του διαφράγματος υπό γωνία 45°–60° μοιρών για να τρυπήσετε το διάφραγμα της θύρας ανάκτησης.
 - Αυξήστε σταδιακά τη γωνία της βελόνας καθώς η βελόνα εισέρχεται στο φιαλίδιο.



6. ΧΩΡΙΣ να εισαγάγετε αέρα εντός της σύριγγας, αναρροφήστε αργά τον επιθυμητό όγκο (όπως προσδιορίζεται στο πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση [RfIC]).



7. Επιθεωρήστε προσεκτικά τη σύριγγα για τυχόν σημεία υπολειμμάτων πριν συνεχίσετε. Εάν υπάρχουν υπολείμματα, επικοινωνήστε με την εταιρεία.
8. Επαληθεύστε ότι ο όγκος του κυτταρικού μέρους CD8+/CD4+ αντιστοιχεί στον όγκο που καθορίζεται για το αντίστοιχο κυτταρικό μέρος στο πιστοποιητικό αποδέσμευσης για έγχυση (RfIC).

Μόλις γίνει η επαλήθευση του όγκου, γυρίστε το φιαλίδιο και τη σύριγγα σε οριζόντια θέση και αφαιρέστε τη σύριγγα/βελόνα από το φιαλίδιο.

Αποσπάστε προσεκτικά τη βελόνα από τη σύριγγα και πωματίστε τη σύριγγα.



9. Συνεχίστε να κρατάτε το φιαλίδιο οριζόντια και επιστρέψτε το στο κουτί για την αποφυγή διαρροής από το φιαλίδιο.
10. Απορρίψτε τυχόν μη χρησιμοποιημένη ποσότητα του Breyanzi.

Χορήγηση

- **ΜΗ** χρησιμοποιείτε φίλτρο λευκαφαίρεσης.
- Βεβαιωθείτε ότι η τοσιλιζουμάμπη και ο εξοπλισμός έκτακτης ανάγκης είναι διαθέσιμα πριν από την έγχυση και κατά τη διάρκεια της περιόδου ανάκαμψης. Στην απίθανη περίπτωση που η τοσιλιζουμάμπη δεν είναι διαθέσιμη λόγω έλλειψης που αναγράφεται στον κατάλογο ελλείψεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων, βεβαιωθείτε ότι υπάρχουν στο κέντρο κατάλληλα εναλλακτικά μέτρα, αντί της τοσιλιζουμάμπης, για την αντιμετώπιση του CRS.
- Βεβαιωθείτε ότι η ταυτότητα του ασθενούς αντιστοιχεί στα αναγνωριστικά στοιχεία ασθενούς που αναγράφονται στην ετικέτα της σύριγγας η οποία περιλαμβάνεται στο αντίστοιχο πιστοποιητικό RFI.
- Μόλις το Breyanzi αναρροφηθεί μέσα στις σύριγγες, προβείτε στη χορήγηση το συντομότερο δυνατό. Ο συνολικός χρόνος από τη στιγμή που το Breyanzi θα βγει από την κατάψυξη φύλαξης έως τη στιγμή που θα χορηγηθεί στον ασθενή δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 2 ώρες.
- Χρησιμοποιήστε ενδοφλέβιο ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) για να εκπλύνετε ολόκληρη τη σωλήνωση έγχυσης πριν και μετά από κάθε χορήγηση κυτταρικού μέρους CD8+ ή CD4+.
- Χορηγήστε πρώτα το κυτταρικό μέρος CD8+. Ολόκληρος ο όγκος του κυτταρικού μέρους CD8+ χορηγείται ενδοφλεβίως με ρυθμό έγχυσης περίπου 0,5 ml/λεπτό, με χρήση της πλησιέστερης θύρας ή βραχίονα Y (piggyback).
- Εάν απαιτούνται περισσότερες από μία σύριγγες για μια πλήρη δόση του κυτταρικού μέρους CD8+, χορηγήστε τον όγκο σε κάθε σύριγγα διαδοχικά χωρίς καθόλου χρόνο μεταξύ της χορήγησης των περιεχομένων των συρίγγων (εκτός αν υπάρχει κλινικός λόγος για καθυστέρηση της δόσης, π.χ. αντίδραση στην έγχυση). Μετά τη χορήγηση του κυτταρικού μέρους CD8+, εκπλύνετε τη σωλήνωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%).
- Χορηγήστε το κυτταρικό μέρος CD4+ αμέσως μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης του κυτταρικού μέρους CD8+, χρησιμοποιώντας τα ίδια βήματα και τον ίδιο ρυθμό έγχυσης που περιγράφονται για το κυτταρικό μέρος CD8+. Μετά τη χορήγηση του κυτταρικού μέρους CD4+, εκπλύνετε τη σωλήνωση με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), χρησιμοποιώντας αρκετή ποσότητα διαλύματος έκπλυσης για τον καθαρισμό της σωλήνωσης και του μήκους του IV καθετήρα. Ο χρόνος έγχυσης θα ποικίλλει και κατά κανόνα θα είναι μικρότερος από 15 λεπτά για κάθε μέρος.

Μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης, πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το Breyanzi πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν και όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Breyanzi (στερεά και υγρά απόβλητα) θα πρέπει να διακινούνται και να απορρίπτονται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού υλικού ανθρώπινης προέλευσης.