

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml infusionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) er et CD19-målet, genetisk modificeret, autolog cellebaseret produkt bestående af oprenset CD8+ og CD4+ T-celler, i en defineret komposition, der er blevet separat transduceret *ex vivo* ved hjælp af en inkompetent, lentiviral replikationsvektor, der udtrykker en anti-CD19 kimærisk antigenreceptor (CAR), omfattende et variabelt enkeltkædefragment (scFv)-bindingsdomæne afledt af et CD19-specifikt murine monoklonalt antistof (mAb; FMC63) og en del af 4-1BB kostimulerende endodomæne og CD3 zeta (ζ) kæde signaleringsdomæner og en ikke-funktionel, trunkeret, epidermal vækstfaktorreceptor (EGFRt).

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Breyanzi indeholder levedygtige CAR+ T-celler, bestående af en defineret komposition af CD8+- og CD4+-cellekomponenter:

CD8+-cellekomponent

Hvert hætteglas indeholder lisocabtagene maraleucel ved en batchspecifik koncentration af autolog T-celler, der er genetisk modificeret til at udtrykke anti-CD19 kimærisk antigenreceptor (CAR+ levedygtige T-celler). Det medicinske produkt er pakket i et eller flere hætteglas indeholdende en celledispersion af $5,1-322 \times 10^6$ levedygtige CAR+ T-celler ($1,1-70 \times 10^6$ levedygtige CAR+ T-celler/ml) suspenderet i en kryokonservet opløsning.

Hvert hætteglas indeholder 4,6 ml CD8+ cellekomponent.

CD4+-cellekomponent

Hvert hætteglas indeholder lisocabtagene maraleucel ved en batchspecifik koncentration af autolog T-celler, der er genetisk modificeret til at udtrykke anti-CD19 kimærisk antigenreceptor (CAR+ levedygtige T-celler). Det medicinske produkt er pakket i et eller flere hætteglas indeholdende en celledispersion af $5,1-322 \times 10^6$ levedygtige CAR+ T-celler ($1,1-70 \times 10^6$ levedygtige CAR+ T-celler/ml) suspenderet i en kryokonservet opløsning.

Hvert hætteglas indeholder 4,6 ml CD4+ cellekomponent.

For at opnå dosen for Breyanzi kan mere end et hætteglas af hver med CD8+ cellekomponenten og/eller CD4+ cellekomponenten være nødvendig. Det samlede volumen, der skal doseres, og antallet af nødvendige hætteglas kan variere for hver cellekomponent.

De kvantitative oplysninger for hver cellekomponent i lægemidlet er præsenteret i respektive infusionsfrigivelsescertifikatet (RfIC), som er anbragt inde i transportbeholderen. RfIC'et for hver komponent inkluderer det totale volumen, der skal doseres, antallet af påkrævede hætteglas og det volumen, der skal doseres fra hvert hætteglas, baseret på den kryokonserverede CAR+ levedygtige T-cellekoncentration..

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 12,5 mg natrium, 6,5 mg kalium og 0,35 ml (7,5 % v/v) dimethylsulfoxid pr. hætteglas (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, dispersion (infusion).

Let uigennemsigtig til uigennemsigtig, farveløs til gul eller brunlig-gul dispersion.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Breyanzi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktært diffust storcellet B-celle-lymfom (DLBCL), primært mediastinalt B-celle-lymfom (PMBCL) og grad 3B follikulært lymfom (FL3B), efter to eller flere linjer af systemisk behandling.

4.2 Dosering og administration

Breyanzi skal administreres på et kvalificeret behandlingscenter.

Behandlingen skal initieres under anvisning og opsyn af en sundhedsperson, der har erfaring med behandling af hæmatologiske maligniteter og er trænet i administration og håndtering af patienter behandlet med Breyanzi.

Inden infusion med Breyanzi skal mindst 1 dosis af tocilizumab og genoplivningsudstyr være tilgængelig pr. patient til anvendelse i tilfælde af cytokinfrigivelsessyndrom (CRS). Behandlingscenteret skal have adgang til yderligere en dosis af tocilizumab inden for 8 timer for hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS i stedet for tocilizumab være tilgængelige før infusion.

Dosering

Breyanzi er udelukkende beregnet til autolog anvendelse (se pkt. 4.4).

Behandlingen består af en enkelt dosis til infusion indeholdende en dispersion til infusion af CAR+ levedygtige T-celler i et eller flere hætteglas.

Måldosis er 100×10^6 levedygtige CAR+ T-celler (bestående af en målratio på 1:1 af CD4+ og CD8+ cellekomponenter inden for et område på $44-120 \times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler. Se det medfølgende infusionsfrigivelsescertifikat (RfIC) for yderligere information vedrørende dosis.

Tilgængeligheden af Breyanzi skal bekræftes, før lymfocytdepleterende kemoterapi påbegyndes.

Patienter skal klinisk revurderes før administration af lymfocytdepleterende kemoterapi og Breyanzi for at sikre, at der ikke foreligger årsager til at udsætte behandling (se pkt. 4.4).

Forbehandling (lymfocytdeleterende kemoterapi)

Lymfocytdeleterende kemoterapi består af cyclophosphamid 300 mg/m²/dag og fludarabin 30 mg/m²/dag, administreret intravenøst over tre dage. Se produktresuméet for fludarabin og cyclophosphamid for information vedrørende dosisjustering ved nedsat nyrefunktion.

Breyanzi skal administreres 2 til 7 dage efter afslutning af lymfocytdeleterende kemoterapi.

Hvis der er en forsinkelse på mere end 2 uger mellem afslutning af lymfocytdeleterende kemoterapi og infusion af Breyanzi, skal patienten genbehandles med lymfocytdeleterende kemoterapi, før infusionen modtages (se pkt. 4.4).

Præmedicinering

For at minimere risikoen for infusionsreaktioner skal patienten præmedicineres med paracetamol og diphenhydramin (25 – 50 mg, intravenøst eller oralt) eller et andet H1-antihistamin, ca. 30 til 60 minutter før infusion med Breyanzi.

Profylaktisk anvendelse af systemiske kortikosteroider skal undgås, da de kan interferere med aktiviteten af Breyanzi (se pkt. 4.4).

Monitorering efter infusion

- Patienter skal monitoreres 2-3 gange i den første uge efter infusion, for tegn og symptomer på potentiel CRS, neurologiske hændelser og andre toksiciteter. Læger bør overveje indlæggelse ved første tegn eller symptomer på CRS og/eller neurologiske hændelser.
- Monitoreringshyppighed efter den første uge skal foretages efter lægens skøn og skal fortsætte i mindst 4 uger efter infusion.
- Patienter skal instrueres i at opholde sig i nærheden af et kvalificeret behandlingscenter i mindst 4 uger efter infusion.

Særlige populationer

Patienter med human immundefektvirus (hiv)-, hepatitis B-virus (HBV)- og hepatitis C-virus (HCV)-infektion.

Der er ingen klinisk erfaring hos patienter med aktiv hiv-, HBV- eller HCV-infektion.

Screening for hiv, aktiv HBV og aktiv HCV skal udføres, før indsamling af celler til fremstilling. Leukaferese-materiale fra patienter med aktiv hiv- eller aktiv HCV-infektion vil ikke blive accepteret til fremstilling (se pkt. 4.4).

Nedsat nyrefunktion

Der er ingen klinisk erfaring hos patienter med svær nedsat nyrefunktion (kreatininclearance \leq 30 ml/min).

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter over 65 år.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning for Breyanzi hos børn og unge i alderen under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Breyanzi er udelukkende til intravenøs anvendelse.

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet
For detaljerede instruktioner om klargøring, utilsigtet eksponering og bortskaffelse af Breyanzi, se pkt. 6.6.

Klargøring af Breyanzi

Før optøning af hætteglassene skal det bekræftes, at patientens identitet stemmer overens med patientidentifikatorerne fra leverandøren, på den ydre karton og infusionsfrigivelsescertifikatet (RfIC). Hætteglassene må ikke fjernes fra kartonerne, hvis informationen på den patientspecifikke etiket ikke stemmer overens med den forventede patient. Firmaet skal straks kontaktes, hvis der er uoverensstemmelser mellem etiketterne og patientoplysningerne.

Administration

- Brug **IKKE** et leukocytdeleterende filter.
- Sørg for at tocilizumab eller passende alternativer, i det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, og genoplivningsudstyr er tilgængeligt inden infusion og under restitutionperioden.
- Bekræft at patientens identitet svarer til patientoplysningerne på injektionssprøjtens etiket, leveret på det dertilhørende infusionsfrigivelsescertifikat (RfIC).
- Påbegynd administration så hurtigt som muligt, efter Breyanzi-komponenterne er trukket op i injektionssprøjterne. Den sammenlagte tid fra fjernelse fra nedfrosset opbevaring til patientadministration må ikke overstige 2 timer.

Se pkt. 6.6 for alle detaljer om administrationsprocessen.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kontraindikationer over for den lymfocytdeleterende kemoterapi skal overvejes.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

Sporbarhedskravene for cellebaserede lægemidler til avanceret terapi skal gælde. For at sikre sporbarheden skal produktets navn, batchnummer og navnet på den behandlede patient opbevares i en periode på 30 år efter produktets udløbsdato.

Autolog brug

Breyanzi er udelukkende beregnet til autolog brug og bør under ingen omstændigheder administreres til andre patienter. Breyanzi må ikke administreres, hvis patientidentifikatorerne på kartonerne, hætteglassene og infusionsfrigivelsescertifikatet (RfIC) ikke stemmer overens med den tilsigtede patient.

Årsager til at udsætte behandling

På grund af de risici, som er forbundet med behandling med Breyanzi, skal infusion udsættes, hvis en patient har en eller flere af følgende tilstande:

- Uafklarede alvorlige bivirkninger (særligt pulmonale reaktioner, kardielle reaktioner eller hypotension), inklusive dem fra foregående kemoterapier.
- Aktive, ukontrollerede infektioner eller inflammatoriske sygdomme.
- Aktiv graft-versus-host sygdom (GVHD).

I tilfælde af forsinket Breyanzi-infusion, se pkt. 4.2.

Blod-, organ-, vævs- og celledonation

Patienter behandlet med Breyanzi bør ikke donere blod, organer, væv og celler til transplantation.

Centralnervesystem-(CNS)-lymfom

Der er ikke erfaring med brug af Breyanzi til patienter med primær CNS-lymfom. Der er begrænset klinisk erfaring med brug af Breyanzi til sekundær CNS-lymfom (se pkt. 5.1).

Tidligere behandling med en anti-CD19 terapi

Der er begrænset klinisk erfaring med Breyanzi hos patienter, der er udsat for tidligere CD19-måltrettet behandling (se pkt. 5.1).

Cytokinfrigivelsessyndrom

CRS inklusive dødsfald eller livstruende reaktioner kan forekomme efter infusion med Breyanzi. Mediantiden til debut var 5 dage (interval: 1 til 14 dage). Færre end halvdelen af alle patienter behandlet med Breyanzi oplevede nogen grad af CRS (se pkt. 4.8).

Høj tumorbyrde inden infusion med Breyanzi var i kliniske studier forbundet med en højere CRS-incidens.

Tocilizumab og/eller et kortikosteroid blev anvendt til at behandle CRS efter infusion med Breyanzi (se pkt. 4.8).

Monitorering og håndtering af CRS

CRS skal identificeres baseret på klinisk præsentation. Patienter skal evalueres og behandles for andre årsager til feber, hypoksi og hypotension.

Mindst en dosis af tocilizumab skal være tilgængelig pr. patient på stedet inden infusion med Breyanzi. Behandlingscenteret skal have adgang til en yderligere dosis af tocilizumab inden for 8 timer for hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, som er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal behandlingsstedet have adgang til passende alternative foranstaltninger i stedet for tocilizumab til behandling af CRS. Patienter skal monitoreres 2-3 gange under den første uge efter infusion med Breyanzi på det kvalificerede behandlingscenter for tegn og symptomer på CRS. Monitoreringshyppighed efter den første uge skal foretages efter lægens skøn og skal fortsætte i mindst 4 uger efter infusion. Patienter skal instrueres i straks at søge lægehjælp hvis tegn eller symptomer på CRS opstår på ethvert tidspunkt, og skal straks behandles.

Ved første tegn på CRS skal understøttende behandling, behandling med tocilizumab eller tocilizumab og kortikosteroider, iværksættes som indikeret i tabel 1. Breyanzi breder sig stadig efter administration af tocilizumab og kortikosteroider (se pkt. 5.2).

Patienter der oplever CRS skal monitoreres tæt for hjerte- og organfunktion indtil symptomresolution. For alvorlig, livstruende CRS skal monitorering, svarende til den foretaget på intensivafdeling, og understøttende behandling overvejes.

Evaluering for hæmfagocytisk lymfocytose/makrofagaktiveringssyndrom (HLH/MAS) bør overvejes hos patienter med svær CRS, eller CRS der ikke reagerer på behandling. Behandling af HLH/MAS bør administreres i henhold til institutionelle retningslinjer.

Hvis samtidig neurologisk toksicitet formodes under CRS, administreres:

- Kortikosteroider svarende til den mere aggressive intervention baseret på graderne af CRS og neurologisk toksicitet i tabel 1 og 2.

- Tocilizumab svarende til graden af CRS i tabel 1
- Lægemedler mod krampeanfald svarende til graden af neurologisk toksicitet i tabel 2.

Tabel 1. CRS-grader og håndteringsvejledning

CRS-grad^a	Tocilizumab	Kortikosteroider^b
Grad 1 Fever	Hvis 72 timer eller mere efter infusion, behandl symptomatisk. Hvis mindre end 72 timer efter infusion, overvej tocilizumab 8 mg/kg IV over 1 time (uden at overskride 800 mg).	Hvis 72 timer eller mere efter infusion, behandl symptomatisk. Hvis mindre end 72 timer efter infusion, overvej dexamethason 10 mg IV hver 24. time.
Grad 2 Symptomer kræver og responderer på moderat intervention. Fever, iltbehov på mindre end 40 % inspiratorisk iltfraktion (FiO ₂) eller hypotension responderende på væsker eller lav dosis af en vasopressor eller Grad 2 organotoksicitet.	Administrer tocilizumab 8 mg/kg IV over 1 time (uden at overskride 800 mg).	Hvis 72 timer eller mere efter infusion, overvej dexamethason 10 mg IV hver 12.-24. time. Hvis mindre end 72 timer efter infusion administrér dexamethason 10 mg IV hver 12.-24. time.
	Hvis der ikke er bedring inden for 24 timer eller hurtig progression, gentag tocilizumab og eskalér dosis og frekvens af dexamethason (10-20 mg IV hver 6. til 12. time). Hvis der ikke er bedring eller fortsat hurtig progression, maksimér dexamethason, skift til højdosis methylprednisolon 2 mg/kg hvis nødvendigt. Efter 2 doser af tocilizumab, overvej alternative immunsupprimerende lægemidler, Overskrid ikke 3 doser tocilizumab inden for 24 timer eller 4 doser i alt.	
Grad 3 Symptomer kræver og responderer på aggressiv intervention. Fever, iltbehov på mere end eller lig med 40 % FiO ₂ eller hypotension der kræver højdosis eller flere vasopressorer eller Grad 3 organotoksicitet eller Grad 4 transaminitis.	Per Grad 2.	Administrér dexamethason 10 mg IV hver 12. time.
	Hvis der ikke er bedring inden for 24 timer eller hurtig CRS-progression, eskalér tocilizumab- og kortikosteroidbrug som ved Grad 2.	
Grad 4 Livstruende symptomer. Kræver respiratorbehandling eller kontinuerlig veno-venøs hæmodialyse (CVVHD) eller Grad 4-organotoksicitet (eksklusive transaminitis).	Pr. Grad 2.	Administrér dexamethason 20 mg IV hver 6. time.
	Hvis der ikke er bedring inden for 24 timer eller hurtig CRS-progression, eskalér tocilizumab- og kortikosteroidbrug som ved Grad 2.	

^a Lee *et al* 2014.

^b Hvis kortikosteroider initieres, fortsæt med mindst 3 doser eller indtil fuldstændig symptomresolution og overvej kortikosteroidaftrapning.

Neurologiske bivirkninger

Neurologiske toksiciteter, der kan være alvorlige eller livstruende, opstod efter behandling med Breyanzi, inklusive samtidig CRS, efter CRS-resolution eller under fravær af CRS. Mediantiden til første hændelsesdebut var 9 dage (interval: 1 til 66 dage). De mest almindelige neurologiske symptomer inkluderede encefalopati, tremor, afasi, delirium, svimmelhed og hovedpine (se pkt. 4.8).

Monitorering og håndtering af neurologiske toksiciteter

Patienter bør monitoreres 2-3 gange i den første uge efter infusion, på det kvalificerede behandlingscenter, for tegn og symptomer på neurologiske toksiciteter. Monitoreringshyppighed efter den første uge skal foretages efter lægens skøn og skal fortsættes i mindst 4 uger efter infusion. Patienter skal instrueres i straks at søge lægehjælp, hvis tegn eller symptomer på neurologisk toksicitet opstår på ethvert tidspunkt, og skal straks behandles.

Hvis neurologisk toksicitet formodes, bør de behandles i henhold til anbefalingerne i tabel 2. Andre neurologiske symptomer bør udelukkes, herunder vaskulære hændelser. Intensiv understøttende behandling bør gives ved alvorlige eller livstruende neurologiske toksiciteter.

Hvis samtidig CRS er formodet under den neurologiske toksicitet administreres:

- Kortikosteroider svarende til den mere aggressive intervention baseret på graderne af CRS og neurologisk toksicitet i tabel 1 og 2.
- Tocilizumab svarende til graden af CRS i tabel 1
- Lægemidler mod krampeanfald svarende til graden af neurologisk toksicitet i tabel 2.

Tabel 2. Neurologisk toksicitets (NT) grader og håndteringsvejledning

NT-Grad^a	Kortikosteroider og lægemidler mod krampeanfald
Grad 1	<p>Påbegynd ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) for krampeanfaldsprofylakse.</p> <p>Hvis 72 timer eller mere efter infusion, observér.</p> <p>Hvis mindre end 72 timer efter infusion, dexamethason 10 mg IV hver 12.-24. time i 2-3 dage.</p>
Grad 2	<p>Påbegynd ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) for krampeanfaldsprofylakse.</p> <p>Dexamethason 10 mg IV hver 12. time i 2-3 dage eller længere ved vedvarende symptomer. Overvej aftrapning ved total kortikosteroideksponering på mere end 3 dage.</p> <p>Hvis der ikke er bedring inden for 24 timer eller forværring af neurologisk toksicitet, øg dosen og/eller frekvensen af dexamethason op til maksimalt 20 mg IV hver 6. time.</p> <p>Hvis der ikke er bedring inden for yderligere 24 timer, hurtigt forværende symptomer eller livstruende komplikationer opstår, giv methylprednisolon (2 mg/kg støddosis efterfulgt af 2 mg/kg opdelt til 4 gange dagligt; aftrap inden for 7 dage).</p>

NT-Grad^a	Kortikosteroider og lægemidler mod krampeanfald
Grad 3	<p>Påbegynd ikke-sederende lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) for krampeanfaldsprofylakse.</p> <p>Dexamethason 10 til 20 mg IV hver 8. til 12. time. Kortikosteroider anbefales ikke ved isolerede Grad 3-hovedpiner.</p> <p>Hvis der ikke er bedring inden for 24 timer eller forværring af neurologisk toksicitet, eskalér til methylprednisolon (dosis og frekvens som ved Grad 2).</p> <p>Hvis cerebralt ødem formodes, overvej hyperventilation og hyperosmolær behandling. Giv højdosis methylprednisolon (1-2 g, gentag hver 24. time hvis nødvendigt; aftrapning som klinisk indiceret) og cyclophosphamid 1,5 g/m².</p>
Grad 4	<p>Påbegynd ikke-sederende, lægemidler mod krampeanfald (f.eks. levetiracetam) for krampeanfaldsprofylakse.</p> <p>Dexamethason 20 mg IV hver 6. time.</p> <p>Hvis der ikke er bedring inden for 24 timer eller forværring af neurologisk toksicitet, eskalér til methylprednisolon (dosis og frekvens som ved Grad 2).</p> <p>Hvis cerebralt ødem formodes, overvej hyperventilation og hyperosmolær behandling. Giv højdosis methylprednisolon (1-2 g, gentag hver 24. time hvis nødvendigt; aftrapning som klinisk indiceret) og cyclophosphamid 1,5 g/m².</p>

^a NCI CTCAE v.4.03 kriterier for klassificering af neurologiske toksiciteter.

Infektioner og febril neutropeni

Breyanzi bør ikke administreres til patienter med klinisk signifikant aktiv infektion eller inflammatorisk sygdom. Alvorlige infektioner, inklusive livstruende eller dødelige infektioner, er opstået hos patienter, efter de har fået dette lægemiddel (se pkt. 4.8). Patienter bør monitoreres for tegn og symptomer på infektion før og efter administration og behandles på passende vis. Profylaktiske antimikrobielle midler bør administreres i overensstemmelse med standardpraksis.

Febril neutropeni er observeret hos patienter efter behandling med Breyanzi (se pkt. 4.8), og kan opstå samtidig med CRS. I tilfælde af febril neutropeni bør infektion evalueres og håndteres med bredspektret antibiotika, væsker og anden understøttende behandling, som medicinsk indiceret.

Viral reaktivering

Viral reaktivering (f.eks. HBV, humant herpesvirus 6 [HHV-6]) kan forekomme hos immunsupprimerede patienter.

Manifestationer af virale reaktivering kan komplicere og forsinke diagnosen og den passende behandling af CAR T-celle-relaterede bivirkninger. Der bør udføres passende diagnostiske evalueringer for at hjælpe med at differentiere disse manifestationer fra CAR T-celle-relaterede bivirkninger.

HBV-reaktivering, i nogle tilfælde resulterende i fulminant hepatitis leversvigt og død, kan opstå hos patienter behandlet med lægemidler, der er rettet mod B-celler. Hos patienter med tidligere HBV anbefales antiviral, suppressiv behandling for at hindre HBV-reaktivering under og efter behandling med Breyanzi. (se pkt. 5.1).

Serologisk testning

Screening for HBV, HCV og hiv skal udføres før celleindsamling til fremstilling. (se pkt. 4.2).

Forlængede cytopenier

Patienter kan fortsat have cytopenier i flere uger efter lymfocytdeleterende kemoterapi og Breyanzi (se afsnit 4.8). Blodtal bør monitoreres før og efter administration af Breyanzi. Forlængede cytopenier skal håndteres i henhold til kliniske retningslinjer.

Hypogammaglobulinæmi

B-celle-aplasi, der fører til hypogammaglobulinæmi, kan opstå hos patienter, der får behandling med Breyanzi. Hypogammaglobulinæmi er blevet observeret som meget almindelige hos patienter, der er behandlet med Breyanzi (se pkt. 4.8). Immunoglobulin-niveauer bør monitoreres efter behandling og håndteres i henhold til kliniske retningslinjer, inklusive forebyggelse af infektioner, antibiotikaprofylakse og/eller immunoglobulinsubstitution.

Sekundære maligniteter

Patienter behandlet med Breyanzi kan udvikle sekundære maligniteter. Patienter bør monitoreres livslangt for sekundære maligniteter. I tilfælde af sekundære maligniteter med T-celle-oprindelse skal firmaet kontaktes for at få instruktioner til indsamling af tumorprøver til test.

Tumorlysesyndrom (TLS)

TLS kan opstå hos patienter behandlet med CAR-T-behandlinger. For at minimere risikoen for TLS bør patienter med forhøjet urinsyre eller høj tumorbyrde få allopurinol eller alternativ profylakse inden infusion af Breyanzi. Tegn og symptomer på TLS bør monitoreres og håndteres i henhold til kliniske retningslinjer.

Overfølsomhedsreaktioner

Allergiske reaktioner kan opstå ved infusion af Breyanzi. Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, inklusive anafylaksi, kan skyldes dimethylsulfoxid.

Interferens med serologisk testning

Hiv og lentivirusen, der anvendes til fremstilling af Breyanzi, har begrænsede, korte sekvenser af identisk genetisk materiale (RNA). Derfor kan nogle kommercielle hiv-nukleinsyre-prøver give falske positive resultater hos patienter, der har fået Breyanzi. Patienter, der har fået behandling med Breyanzi, må ikke screenes for hiv under anvendelse af en PCR-baseret analyse.

Tidligere stamcelletransplantation

Det anbefales ikke, at patienter, der har gennemgået en allogen stamcelletransplantation og lider af aktiv akut eller kronisk GVHD, får behandling på grund af den potentielle risiko for, at Breyanzi forværrer GVHD.

Langtidsopfølgning

Patienter forventes at lade sig registrere i et register og vil blive fulgt i registeret for bedre at kunne forstå langtidsvirkning og -sikkerhed af Breyanzi.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder 12,5 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,6 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder 0,2 mmol (eller 6,5 mg) kalium pr. hætteglas. Hvis patienten har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt, bør der tages hensyn hertil.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier hos mennesker.

Monoklonale antistoffer mod den epidermale vækstfaktorreceptor (anti-EGFR mabs).

Langsigtet persistens af CAR T-celler kan blive påvirket af den efterfølgende brug af anti-EGFR mabs, men der er ingen kliniske data tilgængelige i øjeblikket.

Levende vacciner

Immuniseringssikkerheden ved levende virale vacciner under eller efter behandling med Breyanzi er ikke undersøgt. Vaccination med levende virusvacciner anbefales ikke i mindst 6 uger inden initiering af lymfocytdepleterende kemoterapi, under behandling og indtil immunsystemets genoprettelse efter behandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fødedygtige alder/prævention til mænd og kvinder

Graviditetsstatus for kvinder i den fødedygtige alder skal bekræftes ved brug af graviditetstest inden initiering af behandling med Breyanzi.

Se produktresuméet for fludarabin og cyclophosphamid for information vedrørende behov for effektiv prævention hos patienter, der får lymfocytdepleterende kemoterapi.

Der er utilstrækkelige eksponeringsdata til at give en anbefaling vedrørende præventionsvarighed efter behandling med Breyanzi.

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse af lisocabtagene maraleucel til gravide kvinder. Der er ikke udført studier af reproduktions- og udviklingstoksicitet for at vurdere, om det kan føre til fosterskader ved administration til en gravid kvinde (se pkt. 5.3).

Det er ukendt om lisocabtagene maraleucel har potentiale for overførsel til fosteret. Baseret på virkningsmekanismen kan de transducerede celler forårsage føtal toksicitet hvis de krydser placenta, herunder B-celle-lymfocytopeni. Derfor anbefales Breyanzi ikke til gravide kvinder eller kvinder i den fertile alder, der ikke bruger prævention. Gravide kvinder skal gøres opmærksomme på den potentielle risiko for fosteret. Graviditet efter behandling med Breyanzi skal diskuteres med den behandlende læge.

Måling af immunoglobulin-niveauer og B-celler hos nyfødte af behandlede mødre bør overvejes.

Amning

Det vides ikke, om lisocabtagene maraleucel udskilles i human mælk eller overføres til det diende barn. Ammende kvinder skal gøres opmærksomme på den potentielle risiko for det diende barn.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af lisocabtagene maraleucel på fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Breyanzi kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i væsentlig grad.

Grundet potentialet for neurologiske hændelser, inklusive ændret mental tilstand eller krampeanfald med Breyanzi, skal patienter, der får Breyanzi, undgå at køre eller at betjene kraftige, eller potentielt farlige maskiner i mindst 8 uger efter infusion med Breyanzi.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger uanset grad var neutropeni (67 %), anæmi (48 %), CRS (39 %), træthed (38 %) og trombocytopeni (37 %).

De mest almindelige alvorlige bivirkninger var CRS (17 %), encefalopati (11 %), infektion med uspecificeret patogen (6 %), neutropeni (4 %), trombocytopeni (4 %), afasi (4 %), pyreksi (4 %), bakterielle infektionssygdomme (4 %), delirium (4 %), tremor (4 %), febril neutropeni (3 %), og hypotension (3 %).

De mest almindelige Grad 3 eller højere bivirkninger inkluderede neutropeni (63 %), anæmi (35 %), trombocytopeni (29 %), leukopeni (21 %), infektion med uspecificeret patogen (9 %) og febril neutropeni (8 %).

Liste over bivirkninger i tabelform

Bivirkningshyppigheden er baseret på samlet data fra 4 studier (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] og OUTREACH [017007]), hos 314 voksne patienter inden for dosisområdet 44-120 x 10⁶ CAR+ levedygtige T-celler med R/R storcellet B-celle-lymfom, defineret som DLBCL, PMBCL og FL3B, der fik en dosis lisocabtagene maraleucel. Bivirkningshyppigheden fra kliniske studier er baseret på hyppigheden af bivirkninger uanset årsag, hvor en del af hændelserne for en bivirkning kan have andre årsager.

De rapporterede bivirkninger er angivet nedenfor. Bivirkningerne er opstillet efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden er defineret som meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 3: Bivirkninger identificeret med Breyanzi

Systemorganklasse (SOC)	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme ^a	Meget almindelig	Infektioner - uspecificeret patogen Bakterielle, infektiøse sygdomme
	Almindelig	Infektiøse virussygdomme Infektiøse svampesygdomme
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Neutropeni Anæmi Trombocytopeni Leukopeni
	Almindelig	Febril neutropeni Lymfopeni Hypofibrinogenæmi Pancytopeni
Immunsystemet	Meget almindelig	Cytokinfrigivelsessyndrom Hypogammaglobulinæmi
	Ikke almindelig	Hæmfagocytisk lymfocytose
Metabolisme- og ernæring	Almindelig	Hypophosphatæmi
	Ikke almindelig	Tumorlysesyndrom

Systemorganklasse (SOC)	Hyppighed	Bivirkning
Psykiske forstyrrelser	Meget almindelig	Søvnløshed Delirium ^b
	Almindelig	Angst
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine ^c Encefalopati ^d Svimmelhed ^e Tremor ^f
	Almindelig	Afasi ^g Perifer neuropati ^h Synsforstyrrelser ⁱ Ataksi ^j Smagsforstyrrelse ^k Cerebellarsyndrom ^l Cerebrovaskulær sygdom ^m Krampeanfald ⁿ
	Ikke almindelig	Facialisparese Hjerneødem
Hjerte	Meget almindelig	Takykardi
	Almindelig	Arytmi ^o Kardiomyopati
Vaskulære sygdomme	Meget almindelig	Hypotension Hypertension
	Almindelig	Trombose ^p
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Hoste Dyspnø ^q
	Almindelig	Pleuraeffusion Hypoksi Lungeødem
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme Forstoppelse Diarré Abdominale smerter Opkastning
	Almindelig	Gastrointestinal blødning ^r
Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Udslæt
Nyrer og urinveje	Meget almindelig	Akut nyreskade ^s
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed Pyreksi Ødem ^t
	Almindelig	Kuldegysninger
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Almindelig	Infusionsrelateret reaktion

^a Infektioner og parasitære sygdomme er grupperede efter MedDRA højniveaugruppetermer (*high level group term*)

^b Delirium inkluderer agitation, delirium, vrangforestillinger, desorientering, hallucination, visuel hallucination, irritabilitet, rastløshed

^c Hovedpine inkluderer hovedpine, migræne, sinushovedpine

^d Encefalopati inkluderer amnesi, kognitiv forstyrrelse, konfusion, depersonalisation/derealisationsforstyrrelse, nedsat bevidsthedsniveau, opmærksomhedsforstyrrelser, encefalopati, flad affekt, letargi, leukoencefalopati, bevidsthedstab, hukommelsestab, mental svækkelse, ændring af mental tilstand, paranoia, søvnighed, bedøvelse

- ^e Svimmelhed inkluderer svimmelhed, præsynkope, synkope
- ^f Tremor inkluderer essentiel tremor, intentionstremor, hviletremor, tremor
- ^g Afasi inkluderer afasi, uorganiseret tale, dysartri, dysfoni, langsom tale
- ^h Perifer neuropati inkluderer hyperæstesi, hypoæstesi, hyporefleksi, perifer neuropati, paræstesi, perifer motorisk neuropati, perifer sensorisk neuropati, sensorisk tab
- ⁱ Synsforstyrrelser inkluderer blindhed, unilateral blindhed, blikparese, mydriasis, nystagmus, sløret syn, nedsat synsfelt, nedsat syn
- ^j Ataksi inkluderer ataksi, gangforstyrrelse
- ^k Smagsforstyrrelse omfatter dysgeusi, smagsforstyrrelse
- ^l Cerebellarsyndrom inkluderer balanceforstyrrelser, dysdiadokokinese dyskinesi, dysmetri, forværret hånd-øje-koordination
- ^m Cerebrovaskulær sygdom inkluderer cerebralt infarkt, cerebral venetrombose, intrakraniel blødning, transitorisk iskæmisk attack
- ⁿ Krampeanfald inkluderer krampeanfald, status epilepticus
- ^o Arytmi inkluderer arytmi, atrieflimren, komplet atrioventrikulært blok, andengrads atrioventrikulært blok, supraventrikulær takykardi, ventrikulær takykardi
- ^p Trombose inkluderer dyb venetrombose, emboli, lungeemboli, trombose, vena cava-trombose, venetrombose i ekstremitet
- ^q Dyspnø inkluderer akut respirationssvigt, dyspnø, funktionsdyspnø, respirationssvigt
- ^r Gastrointestinal blødning inkluderer blødende gastrisk ulcus, gastrointestinal blødning, hæmatokesi, melæna, rektalblødning, øvre gastrointestinal blødning
- ^s Akut nyreskade inkluderer akut nyreskade, forhøjet kreatinin i blodet, nedsat glomerulær filtrationshastighed, nyresvigt, nedsat nyrefunktion, nyreskade
- ^t Ødem inkluderer generaliseret ødem, lokalt ødem, ødem, genitalt ødem, perifert ødem, perifer hævelse, skrotalt ødem, hævelse.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Cytokinfrigivelsessyndrom

CRS opstod hos 39 % af patienterne, hvoraf 3 % oplevede Grad 3 eller 4 (alvorlig eller livstruende) CRS. Der var ingen letale hændelser. Blandt patienter, der døde efter at have fået Breyanzi, havde 4 igangværende CRS-hændelser på dødstidspunktet. Mediantiden til debut var 5 dage (interval: 1 til 14 dage) og medianvarigheden var 5 dage (interval: 1 til 17 dage).

De mest almindelige CRS-manifestationer inkluderede pyreksi (37 %), hypotension (18 %), takykardi (13 %), kulderystelser (10 %) og hypoksi (9 %). Se pkt. 4.4 for vejledning i monitorering og håndtering.

I kliniske studier fik 57 af 314 (18 %) patienter tocilizumab og/eller et kortikosteroid mod CRS efter infusion af Breyanzi. Treogtredive (11 %) patienter fik udelukkende tocilizumab, 21 (7 %) fik tocilizumab og et kortikosteroid og 3 (1 %) fik udelukkende kortikosteroid.

Neurologiske bivirkninger

CAR-T-celle-associerede neurologiske toksiciteter, vurderet af investigator, opstod hos 26 % af patienter, der fik Breyanzi, inklusive Grad 3 eller 4 hos 10 % af patienter (ingen letale hændelser). Mediantiden til første hændelsesdebut var 9 dage (interval: 1 til 66 dage); 99 % af alle neurologiske toksiciteter opstod inden for de første 8 uger efter infusion med Breyanzi. Medianvarigheden for neurologiske toksiciteter var 10 dage (interval: 1 til 84 dage).

De mest almindelige neurologiske toksiciteter inkluderede encefalopati (17 %), tremor (10 %), afasi (9 %), delirium (6 %), ataksi (4 %), svimmelhed (3 %) og hovedpine (3 %). Krampeanfald (1 %) og cerebralt ødem (0,3 %) opstod også hos patienter behandlet med Breyanzi. Se pkt. 4.4 for vejledning i monitorering og håndtering af neurologiske toksiciteter.

Febril neutropeni og infektioner

Febril neutropeni er observeret hos 9 % af patienter efter at have fået Breyanzi. Infektioner (alle grader) opstod hos 39 % af patienter. Infektioner af Grad 3 eller højere opstod hos 12 % af

patienter. Infektioner af Grad 3 eller højere med et uspecificeret patogen opstod hos 9 % af patienter, bakterielle infektioner opstod hos 4 % af patienterne, svampeinfektioner opstod hos 1 % af patienter og virale infektioner opstod hos 0,6 % af patienterne.

Opportunistiske infektioner (alle grader) er blevet observeret hos 4 % af de 314 patienter behandlet med Breyanzi i de samlede DLBCL-studier, hvor Grad 3 eller højere opportunistiske infektioner opstod hos 2 % af patienterne.

Fire dødelige infektioner blev rapporteret fra de 314 patienter behandlet med Breyanzi i de samlede DLBCL-studier. Af disse blev 1 rapporteret som en dødelig opportunistisk infektion. Se pkt. 4.4 for monitorering og håndtering.

Forlængede cytopenier

Cytopenier af Grad 3 eller højere, som var til stede ved Dag 29 efter Breyanzi-administration, opstod hos 39 % af patienter og inkluderede trombocytopeni (31 %), neutropeni (20 %) og anæmi (6 %). Se pkt. 4.4 for vejledning i monitorering og håndtering.

For de samlede 275 patienter behandlet i TRANSCEND og TRANSCEND WORLD (Kohorte 1 og Kohorte 3), der havde Dag 29-laboratoriefund af Grad 3-4 trombocytopeni (n = 88) eller Grad 3-4 neutropeni (n = 60) eller Grad 3-4 anæmi (n = 18), hvor laboratorieresultater på opfølgning af cytopeni var tilgængelige, var mediantiden (min, max) til resolution (bedring af cytopeni til Grad 2 eller lavere) som følger, i dage: trombocytopeni 41 dage (5, 328); neutropeni 29 dage (2, 336) og anæmi 33 dage (3, 150).

Hypogammaglobulinæmi

Hypogammaglobulinæmi opstod hos 12 % af patienter. Se pkt. 4.4 for vejledning i monitorering og håndtering.

Immunogenicitet

Breyanzi har potentiale til at inducere antistoffer mod dette lægemiddel. I TRANSCEND og TRANSCEND WORLD blev den humorale immunogenicitet af Breyanzi målt ved bestemmelse af anti-CAR-antistof før og efter administration. I de samlede undersøgelser blev forud eksisterende anti-terapeutiske-antistoffer (ATA'er) detekteret hos 9 % (29/309) af patienter, og behandlingsinduceret eller behandlingsboostet ATA'er blev detekteret hos 15 % (46/304) af patienter. Forholdene mellem ATA-status og virkning, sikkerhed og farmakokinetik var ikke entydige på grund af det begrænsede antal patienter med ATA'er.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der foreligger ingen data fra kliniske studier angående overdosis af Breyanzi.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode: **endnu ikke tildelt**

Virkningsmekanisme

Breyanzi er en CD19-målrettet, genetisk modificeret, autolog, cellulær immunterapi administreret som en defineret komposition for at reducere variabilitet af CD8+- og CD4+ T-celle-dosis. CAR'en består af murin-FMC63 monoklonalt antistof-afledt enkeltkædet variabelt fragment (scFv), IgG4-hængselsregion, CD28-transmembrandomæne, 4-1BB (CD137) co-stimulatorisk domæne og CD3 zeta-aktiveringsdomæne. CD3-zeta-signalerer er kritisk for initiering af T-celle-aktivering og antitumoraktivitet, og 4-1BB- (CD137) -signalerer forbedrer Breyanzis ekspansion og persistens (se også pkt. 5.2).

CAR-binding til CD19 udtrykt på celleoverfladen af tumor- og normale B-celler inducerer aktivering og proliferation af CAR T-celler, frigivelse af pro-inflammatoriske cytokiner og cytotoxisk aflivning af målceller.

Klinisk virkning og sikkerhed

TRANSCEND

Antitumoraktiviteten og sikkerhed af Breyanzi blev evalueret i et åbent, enkeltarms-multicenterstudie, TRANSCEND (017001) hos patienter med recidiverende eller refraktær (R/R) aggressiv B-celle non-Hodgkin-lymfom (NHL). Kvalificerede patienter var ≥ 18 år med R/R DLBCL ikke andetsteds specificeret (NOS), ifølge WHO 2008 klassifikation, herunder DLBCL, der stammer fra indolent lymfom (transformeret fra follikulært lymfom, marginalzonelymfom, kronisk lymfocytisk leukæmi/lille lymfocytisk leukæmi, Waldenströms makroglobulinæmi eller andre), og *high-grade* B-cellelymfom; primært mediastinalt B-celle lymfom (PMBCL) og follikulært lymfom grad 3B (FL3B), som havde modtaget mindst 2 behandlingslinjer eller efter autolog hæmatopoietisk stamcelletransplantation. Patienter med andre undertyper af DLBCL blev ikke inkluderet i studiet, og fordele-risici er ikke blevet fastlagt. Studiet omfattede patienter med Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status < 2 , tidligere autolog og/eller allogen hæmatopoietisk stamcelletransplantation (HSCT) og sekundær CNS lymfom involvering. Patienter, der tidligere havde modtaget CD19-målrettet behandling, var kvalificerede, forudsat at CD19-positiviteten blev bekræftet på en tumorbiopsi på et hvilket som helst tidspunkt efter CD19-målrettet behandling. Det kliniske studie ekskluderede patienter med en kreatininclearance på mindre end 30 ml/min, alaninaminotransferase > 5 gange den øvre grænse for normal eller venstre ventrikulær ejektionsfraktion $< 40\%$.

Der var ikke noget minimumskrav til blodtal; patienter var kvalificerede til at tilmelde sig, hvis de blev vurderet af investigator til at have tilstrækkelig knoglemarvsfunktion til at modtage lymfocytdepleterende kemoterapi. Se tabel 4 for demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika ved *baseline*.

Behandlingen bestod af lymfodepletering (LD) kemoterapi, fludarabin 30 mg/m²/dag og cyclophosphamid 300 mg/m²/dag i 3 dage efterfulgt af Breyanzi 2 til 7 dage senere. Blandt de patienter, der blev behandlet inden for området $44-120 \times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler, var median dosis af Breyanzi 87×10^6 CAR+ levedygtige T-celler.

Anticancer behandling til sygdomsbekæmpelse (brobyggende behandling) var tilladt mellem aferese og lymfocytdepletering. Af de 229 patienter behandlet med Breyanzi modtog 60 % anticancer behandling til sygdomsbekæmpelse; typen og varigheden af brobyggende behandling blev overladt til investigatorens skøn.

Mediantiden fra leukaferese til produkttilgængelighed var 24 dage (interval: 17 til 51 dage). Derudover var mediantiden fra leukaferese til infusion 38,5 dage (interval: 27 til 156 dage).

Af 298 patienter, der gennemgik leukaferese, for hvem Breyanzi blev fremstillet i dosisområdet på $44-120 \times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler, modtog 229 patienter Breyanzi og 69 patienter modtog ikke Breyanzi. Af disse 69 patienter var der 27 produktionsfejl inklusive 2 patienter, der ikke modtog Breyanzi, og 25 patienter, der fik behandling med undersøgelsesprodukt, der ikke opfyldte

frigivelsesspecifikationerne. 42 andre patienter blev ikke behandlet med Breyanzi, de hyppigste årsager var dødsfald (n = 29) eller sygdomskomplikationer (n = 6).

Antallet af patienter, der kunne vurderes for effekt, var 216 (effektdata sæt). Tretten patienter var ikke evaluerbare for virkning, inklusive 10 patienter, der ikke havde positronemissionstomografipositiv (PET+) sygdom ved *baseline*, eller bekræftelse af PET+ sygdom efter anticancer behandling til sygdomskontrol af en uafhængig evalueringskomité (IRC) og 3 af andre årsager

Tabel 4 opsummerer *baseline* patient- og sygdomskaraktistika i TRANSCEND-studiet.

Tabel 4: *Baseline* demografiske og sygdomsrelaterede karakteristika for TRANSCEND

Karakteristika	Alle i leukafere behandling (N=298)	Behandlet med Breyanzi (N=229)
Medianalder, år (interval)	62,0 (18, 82)	62,0 (18, 82)
≥ 65 år, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 år, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Køn, n (%)		
Mænd	197 (66,1)	153 (66,8)
Kvinder	101 (33,9)	76 (33,2)
Tidligere HSCT, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Autolog HSCT	100 (33,6)	84 (36,7)
Allogen HSCT	11 (3,7)	8 (3,5)
ECOG- performance status		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Sygdomshistologi-undertype, n (%)		
DLBCL, NOS	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL transformeret fra indolent lymfom	87 (29,2)	60 (26,2)
High-grade B-cellelymfom ^a	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Median antal tidligere behandlinger (interval)	3 (1-12)	3 (1-8)
Kemorefraktær ^b , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Refraktær ^c , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Relaps ^d , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Sekundært CNS-lymfom på tidspunktet for Breyanzi-infusion, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Aldrig opnået CR fra tidligere behandlinger, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^a MYC og BCL2 og/eller BCL6 re-arrangement med DLBCL-histologi.

^b Kemorefraktær defineres som at opleve stabil sygdom (SD) eller progressiv sygdom (PD) til sidste kemoholdige regime eller tilbagefald < 12 måneder efter autolog stamcelletransplantation.

^c Status var refraktær, hvis en patient opnåede mindre end et komplet respons (CR) til sidste forudgående behandling.

^d Status var *relaps* (tilbagefald), hvis en patient opnåede CR til sidste forudgående behandling.

Virkingen blev vurderet på baggrund af det primære endepunkt, den samlede responsrate (ORR) og de sekundære endepunkter, der inkluderede komplet respons (CR), responsvarigheden (DOR) som bestemt af en uafhængig evalueringskomité (tabel 5 og figur 1).

Median opfølgningstiden på undersøgelsen var 19,9 måneder (interval 0,2 til 45,2 måneder).

Tabel 5: TRANSCEND klinisk forsøg: Responsrate, responsvarighed (IRC-vurdering)

	Alle i leukafere behandling (N=298)	Effektdata sæt (N=216)
Samlet responsrate^a, n (%) [95% KI]	179 (60,1) [54,3, 65,7]	157 (72,7) [66,2, 78,5]
Komplet respons, n (%) [95% KI]	128 (43,0) [37,3, 48,8]	115 (53,2) [46,4, 60,0]
Delvis respons, n (%) [95% KI]	51 (17,1) [13,0, 21,9]	42 (19,4) [14,4, 25,4]
Responsvarighed (DOR)^{a,b} (måneder)	n=179	n=157
Median	16,8	20,2
[95% KI] ^c	[8,0; NR]	[8,2; NR]
Interval	0,0; 27,4	0,0; 27,4
DOR hvis bedste respons er CR^{a,b} (måneder)	n=128	n=115
Median	26,1	26,1
[95% KI] ^c	[23,1; NR]	[23,1; NR]
Interval	0,0; 27,4	0,0; 27,4

KI=konfidensinterval; CR=komplet respons; IRC=Uafhængig evalueringskomité; KM=Kaplan-Meier; NR=ikke opnået

^a Ad Lugano 2014 kriterier, som vurderet af IRC.

^b Dødsfald efter indledning af behandling mod kræft blev betragtet som hændelser.

^c KM metode blev anvendt til at beregne 2-sidet 95% KI'er.

⁺ Igangværende.

Mediantiden til respons (CR eller partiel respons [PR]) var 1,0 måneder (interval: 0,7 to 8,9 måneder). Mediantiden til CR var 1,0 måneder (interval: 0,8 to 12,5 måneder). Responsvarigheder var længere hos patienter, der opnåede en CR, sammenlignet med patienter med den bedste PR-respons.

Seks patienter med sekundært CNS-lymfom blev behandlet og vurderet for virkning i TRANSCEND studiet. Tre af disse seks patienter opnåede en CR; 2 ud af 3 patienter havde varige remissioner på 23 måneder, som forblev igangværende ved studiets afslutning. Sikkerhedsprofilen for disse patienter med sekundært CNS-lymfom var i overensstemmelse med den observerede i den samlede population.

I effektdata sættet var ORR-resultaterne inden for PMBCL og FL3B henholdsvis 79 % (11/14 patienter) og 100 % (4/4 patienter). CR-satser var 50 % for PMBCL og 100 % for FL3B. Sikkerhedsprofilen var konsistent på tværs af disse undertyper.

I effektdata sættet var ORR-resultaterne hos patienter med DLBCL transformeret (t) fra tidligere indolent lymfom af FL, marginalcellelymfom (MZL), kronisk lymfatisk leukæmi/lille lymfatisk lymfom; (CLL/SLL) og Waldenstrom makroglobulinæmi (WM) henholdsvis 86 % (38/44 patienter), 43 % (3/7 patienter), 50 % (2/4 patienter) og 50 % (1/2 patienter). CR-satser var henholdsvis 61,4 % for tFL, 29 % for tMZL, 25 % for tCLL/SLL (Richters syndrom) og 0 % for WM. Sikkerhedsprofilen var konsistent på tværs af disse undertyper. Varige remissioner (dvs. DOR ≥ 12 måneder) blev

observeret hos patienter med tFL og tMZL, men der er meget begrænset erfaring for patienter med tCLL/SLL (4 patienter) og tWM (2 patienter), hos hvem maksimale DOR på hhv. 2 og 5,3 måneder blev observeret. Sikkerhedsprofilen var konsistent på tværs af disse undertyper.

I kliniske studier af Breyanzi var 89 (39 %) af de 229 patienter i TRANSCEND 65 år eller ældre, og 19 (8 %) var 75 år eller derover. Sikkerheden eller virkningen af Breyanzi observeret mellem disse patienter og yngre patienter var ens.

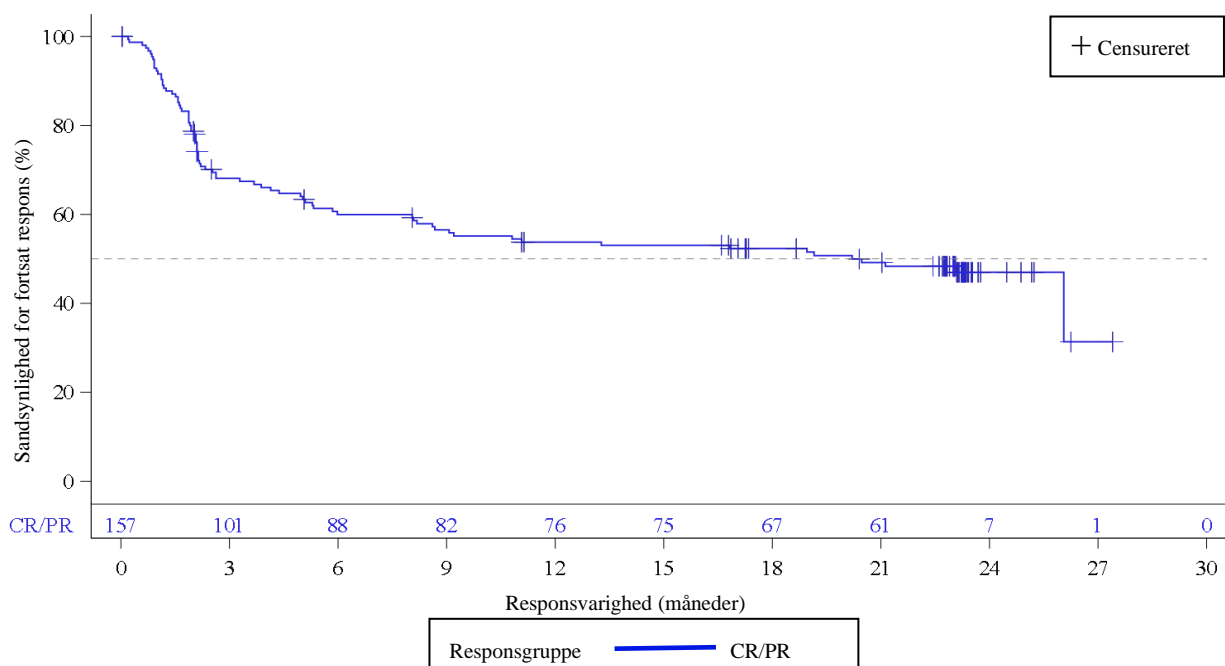
Elleve patienter modtog tidligere CD19-målrrettet behandling og havde effekt og sikkerhedsresultater svarende til den totale population. Alle patienter havde CD19-ekspression før Breyanzi-infusion.

Der er begrænset erfaring med brugen af Breyanzi til patienter med *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status på 2 før aferese (4 patienter) og tidligere allogene HSCT (8 patienter).

Blandt 229 Breyanzi-behandlede patienter fik størstedelen af patienterne (n = 209) Breyanzi inden for det anbefalede CD4:CD8-forhold på 0,8 til 1,2. Der er begrænset erfaring med brugen af Breyanzi uden for dette CD4:CD8-forholdsområde (n = 19 over 1,2; n = 1 under 0,8), hvilket derfor begrænser fortolkningen af data i denne undergruppe.

Af de 115 patienter, der opnåede CR, havde 82 (71 %) remission, der varede mindst 6 måneder, og 72 (63 %) havde remission, der varede mindst 12 måneder.

Figur 1: Responsvarighed for respondenter pr. IRC-vurdering, TRANSCEND Effektdata sæt



CR = komplet respons; PR = delvist respons.

Dødsfald efter indledning af behandling mod kræft blev betragtet som hændelser

Elleve forsøgspersoner med tidligere hepatitis B eller hepatitis C i anamnesen blev behandlet med Breyanzi uden hepatitisreakivering, mens de fik antiviral suppressiv behandling i overensstemmelse med kliniske retningslinjer (se pkt. 4.4).

TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD er et igangværende enkeltarms, multicenter, fase-2 studie. Formål for dens kohorte 1, er at give klinisk erfaring med Breyanzi i Europa til behandling af voksne patienter med 3L + storcellet B-celle lymfom, defineret som R/R DLBCL (DLBCL NOS [de novo], transformeret FL), *high-grade* -B-celle lymfom med MYC og BCL2 og/eller BCL6 re-arrangement med DLBCL-

histologi og FL3B ifølge WHO 2016 klassifikationen. Patienter tidligere behandlet med CD19-målrrettet terapi blev udelukket. Se tabel 6 nedenfor for demografi ved *baseline* og sygdomsrelaterede karakteristika.

Tabel 6: Demografi ved *baseline* og sygdomsrelaterede karakteristika for TRANSCEND WORLD (kohorte 1)

Karakteristika	Alle i leukaferebehandling (N=45)	Behandlet med Breyanzi (N=36)
Medianalder, år (interval)	64,0 (26, 73)	61,5 (26,0, 72,0)
≥ 65 år, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 år, n (%)	0	0
Køn, n (%)		
Mænd	30 (66,7)	25 (69,4)
Kvinder	15(33,3)	11 (30,6)
Tidligere HSCT, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
Autolog HSCT	14 (31,1)	12 (33,3)
Allogen HSCT	0	0
ECOG-performance status (ved screening)		
ECOG 0-1, n (%)	26 (57,8)	19 (52,8)
ECOG 2, n (%)	18 (40,0)	16.(44,4)
ECOG 2, n (%)	1 (2,2)	1 (2,8)
Sygdomshistologi-undertype, n (%)		
DLBCL, NOS	36 (80,0)	31 (86,1)
High-grade B-celle lymfom ^a	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Kemorefraktær ^b , n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
Refraktær ^c , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Relaps ^d , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^a MYC og BCL2 og/eller BCL6 re-arrangement med DLBCL-histologi

^b Kemorefraktær defineres som at opleve stabil sygdom (SD) eller progressiv sygdom (PD) til sidste kemoholdige regime eller tilbagefald <12 måneder efter autolog stamcelletransplantation.

^c Status var refraktær, hvis en patient opnåede mindre end et komplet respons (CR) til sidste forudgående behandling.

^d Status var *relaps* (tilbagefald), hvis en patient opnåede CR til sidste forudgående behandling.

På tidspunktet for den seneste data cut-off (04. januar 2021) havde 45 patienter i kohorte 1 været i leukaferebehandling og 36 patienter behandlet med Breyanzi med en median opfølgningstid på 11,6 måneder. Mediantiden fra leukaferebehandling til produkttilgængelighed var 29 dage (interval: 24 to 38 dage). I den Breyanzi-behandlede gruppe var ORR 61,1 % (95 % KI: 43,5-76,9), og CR var 33,3 % (95 % KI: 18,6-51,0). Sygdomsbyrden og demografien ved *baseline* var tegn på avancerede, aggressive sygdomsegenskaber. Sikkerhedsprofilen for Breyanzi var i overensstemmelse med den samlede sikkerhedspopulation. Se afsnit 4.8 for bivirkninger forbundet med lisocabtagene maraleucel.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at forelægge resultaterne af studier med Breyanzi i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population hos pædiatriske patienter, der vejer mindst 6 kg til behandling af modne B-celle-neoplasmer (se afsnit 4.2 for information om pædiatrisk brug)

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

I TRANSCEND udviste Breyanzi efter infusion en indledende ekspansion efterfulgt af et bi-eksponentielt fald. Mediantiden for maksimal ekspansion i perifert blod forekom 11 dage efter den første infusion. Breyanzi var til stede i perifert blod i op til 2 år.

Responderne (N = 150) havde en 2,85 gange højere median C_{max} end ikke-responderne (N = 45) (33.766,0 vs. 11.846,0 kopier/ μ g). Responderne havde en 2,22 gange højere median AUC_{0-28d} end ikke-responder (257.769,0 vs. 116.237,3 dage*kopier/ μ g).

Patienter < 65 år (N = 145) havde henholdsvis en 2,93 gange og 2,35 gange højere median C_{max} og AUC_{0-28d} sammenlignet med patienter \geq 65 år (N = 102, inklusive 77 patienter med alderen 65-74 år, 24 med alderen 75 – 84 år og 1 med alderen \geq 85 år). Køn og kropsvægt viste ikke klare forhold til C_{max} og AUC_{0-28d} .

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Genotoksicitetsundersøgelser og karcinogenicitetsundersøgelser blev ikke udført.

In vitro-ekspansionsundersøgelser fra raske donorer og patienter viste ingen beviser for transformation og/eller udødeliggørelse og ingen præferentiel integration nær gener af bekymring i Breyanzi T-celler.

På grund af produktets art blev der ikke udført ikke-kliniske undersøgelser af fertilitet, reproduktion og udvikling.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Cryostor CS10
Natriumklorid
Natriumgluconat
Natriumacetat trihydrat
Kaliumklorid
Magnesiumklorid
Humant albumin
N-acetyl-DL-tryptophan
Caprylsyre
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

I mangel af kompatibilitetsundersøgelser må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas, når det opbevares i dampfasen af flydende nitrogen

13 måneder.

Efter optøning

Produktet skal anvendes umiddelbart efter optøning. Opbevaringstider og -forhold under brug bør ikke overstige 2 timer ved stuetemperatur (15 °C – 25 °C).

Må ikke nedfryses igen.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Breyanzi skal opbevares og transporteres frosset i dampfasen af flydende nitrogen (≤ -130 °C) og skal forblive frosset, indtil patienten er klar til behandling for at sikre, at levedygtige celler er tilgængelige til patientadministration. Må ikke nedfryses efter optøning.

Opbevaringsbetingelser efter optøning af lægemidlet, se afsnit 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Breyanzi leveres i kryokonserveringsflasker lavet af cyklisk olefin-copolymer. Hvert 5 ml hætteglas indeholder 4,6 ml celledispersion.

De CAR + levedygtige T-celler (CD8+ cellekomponent eller CD4+ cellekomponent) leveres i individuelle kartoner, der indeholder op til 4 hætteglas med hver komponent, afhængigt af det kryokonserverede lægemiddels CAR + levedygtige T-cellekoncentration.

Kartonerne med CD8+ cellekomponent og CD4+ cellekomponent findes i en enkelt ydre karton.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet

- Breyanzi skal transporteres inden for behandlingscentret i lukkede, brudsikre, lækagesikre beholdere.
- Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Breyanzi, skal tage passende forholdsregler (iført handsker, beskyttelsesdragt og øjenbeskyttelse), for at undgå potentiel overførsel af smitsomme sygdomme.

Forberedelse inden administration

Inden optøning af hætteglassene

- Bekræft patientens identitet med patientidentifikatorerne på transportbeholderen.
- Breyanzi består af CAR + levedygtige T-celler formuleret som separate CD8+ og CD4+ cellekomponenter. Der er et separat infusionsfrigivelsescertifikat (RfIC) for hver cellekomponent. Læs RfIC'et (anbragt inde i transportbeholderen) for at få oplysninger om antallet af sprøjter, du har brug for, og den mængde, der skal administreres af CD8+ og CD4+ cellekomponenterne (sprøjteetiketter leveres sammen med RfIC'et).
- Bekræft infusionstiden på forhånd og juster starttidspunktet for Breyanzi-optøning, så den vil være tilgængelig til infusion, når patienten er klar.

Bemærk: Når hætteglassene med CAR + levedygtige T-celler (CD8+ cellekomponenter og CD4+ cellekomponenter) er fjernet fra frosset opbevaring, skal optøningen afsluttes, og cellerne administreres inden for 2 timer.

Optøning af hætteglas

- Bekræft patientens identitet med patientidentifikatorerne på den ydre karton og infusionsfrigivelsescertifikatet (RfIC).
- Fjern CD8+ cellekomponent-kartonen og CD4+ cellekomponent-karton fra den ydre karton.

- Åbn hver indre karton, og inspicér hætteglassene visuelt for skader. Hvis hætteglassene er beskadiget, skal du kontakte firmaet.
- Fjern hætteglassene forsigtigt fra kartonerne, anbring hætteglassene på en beskyttelsespudding og optø ved stuetemperatur. Optø alle hætteglas på samme tid. **Sørg for at holde CD8+ og CD4+ cellekomponenterne adskilt.**

Dosisklargøring

- Baseret på koncentrationen af CAR + levedygtige T-celler for hver komponent kan der kræves mere end et hætteglas af hver af CD8+ og CD4+ cellekomponenterne for at fuldføre en dosis. En separat sprøjte skal forberedes til hvert CD8+ eller CD4+ cellekomponenthætteglas, der modtages.

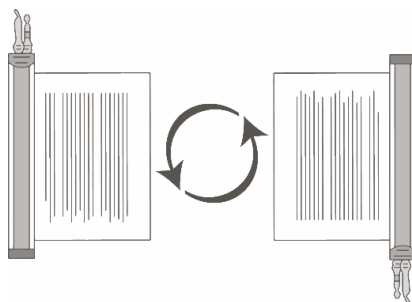
Bemærk: Det volumen, der skal trækkes op og infunderes, kan variere for hver komponent.

- Hvert 5 ml hætteglas indeholder et samlet ekstraherbart volumen på 4,6 ml CD8+ eller CD4+ cellekomponent T-celler. Infusionsfrigivelsescertifikatet (RFIC) for hver komponent angiver volumen (ml) af celler, der skal trækkes op i hver sprøjte. Brug den mindste Luer-lock-sprøjte, der er nødvendig (1 ml til 5 ml) til at trække det specificerede volumen op fra hvert hætteglas. En 5 ml sprøjte bør ikke bruges til volumener mindre end 3 ml.
- **Forbered først sprøjten(sprøjterne) med CD8+ cellekomponenten.** Bekræft, at patientoplysningerne på CD8+ cellekomponentens sprøjteetiket stemmer overens med patientoplysningerne på CD8+ cellekomponentens hætteglasetiket. Anbring CD8+ cellekomponentens sprøjteetiketter på sprøjten/sprøjterne, inden den nødvendige mængde trækkes ind i sprøjten/sprøjterne.
- Gentag processen for CD4+cellekomponenten.

Bemærk: Det er vigtigt at bekræfte, at volumen af hver cellekomponent svarer til det volumen, der er specificeret i det respektive infusionsfrigivelsescertifikat (RFIC).

Optrækning af det krævede volumen celler fra hvert hætteglas i en separat sprøjte skal udføres ved hjælp af følgende instruktioner:

1. Hold det/de optøede hætteglas lodret, og vend forsigtigt hætteglasset/hætteglassene for at blande celleproduktet. Hvis der er synlig sammenklumpning, skal du fortsætte med at vende hætteglasset/hætteglassene, indtil klumperne er opblandet, og cellerne ser ud til at være jævnt resuspenderet.

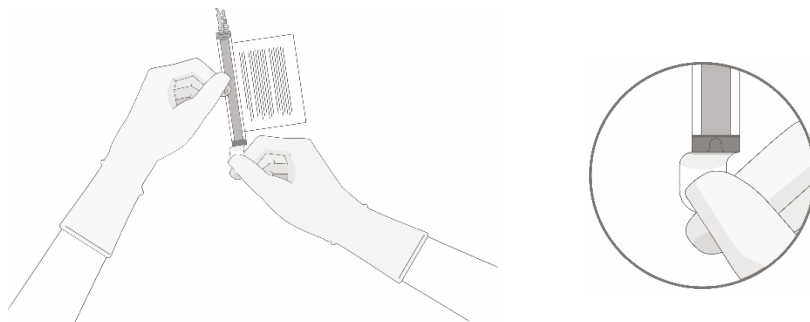


Hætteglas lodret op Hætteglas omvendt

2. Undersøg visuelt det/de optøede hætteglas for skader eller lækager. Brug ikke produktet, hvis hætteglasset er beskadiget, eller hvis klumperne ikke opblandes, kontakt firmaet. Væsken i hætteglassene skal være let uigennemsigtig til uigennemsigtig, farveløs til gul eller brunlig-gul.

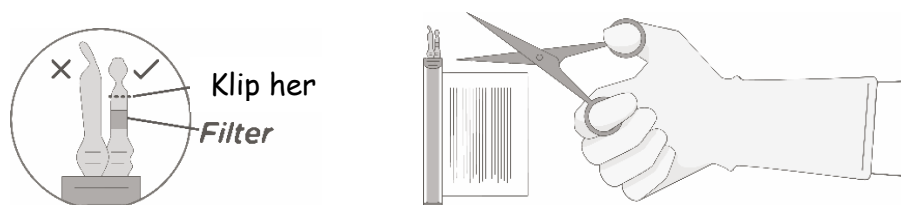
3. Fjern polyaluminium-dækslet (hvis det findes) fra bunden af hætteglasset, og aftør skillevæggen med en spritserviet. Lad lufttørre, inden du fortsætter.

BEMÆRK: Fraværet af polyaluminium-dækslet påvirker ikke hætteglassets sterilitet.

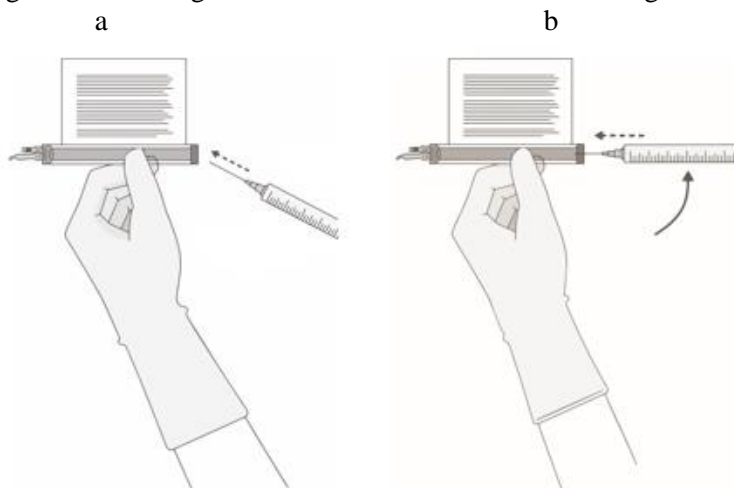


4. Hold hætteglasset/hætteglassene lodret, og skær forseglingen på slangen øverst på hætteglasset, umiddelbart over filteret, for at åbne lufthullet på hætteglasset.

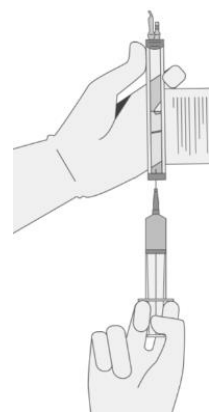
BEMÆRK: Vær omhyggelig med at vælge den rigtige slange med filteret. Klip **KUN** slangen med et filter.



5. Hold en gauge 20, 1-1½ tomme nål, med åbningen af nålespidsen væk fra udskillelsesportens skillevæg.
- Indsæt nålen i skillevæggen i en vinkel på 45 ° - 60 ° for at punktere udskillelsesportens skillevæg.
 - Forøg nålens vinkel gradvist, når nålen kommer ind i hætteglasset.



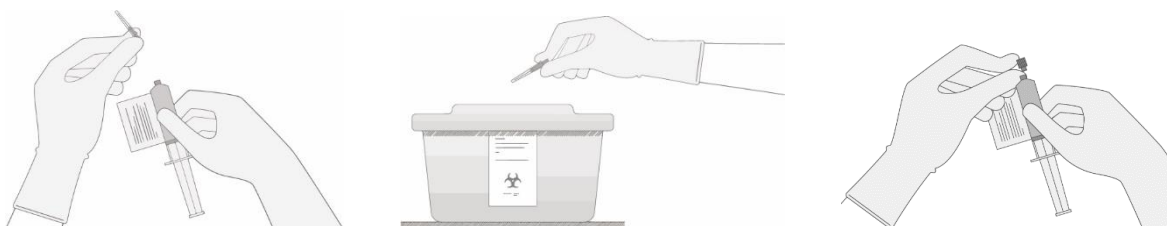
6. UDEN at trække luft ind i sprøjten, træk langsomt målvolumenet ud (som specificeret i infusionsfrigivelsescertifikatet, RfIC).



7. Undersøg omhyggeligt sprøjten for tegn på bundfald, inden du fortsætter. Kontakt firmaet, hvis der er bundfald.
8. Kontroller, at volumen af CD8+/CD4+ cellekomponent svarer til det volumen, der er angivet for den relevante komponent i infusionsfrigivelsescertifikatet (RfIC).

Når volumen er verificeret, skal du flytte hætteglasset og sprøjten til vandret position og fjerne sprøjten/nålen fra hætteglasset.

Fjern forsigtigt nålen fra sprøjten og sæt hættten på sprøjten.



9. Fortsæt med at holde hætteglasset vandret og returner det til kartonen for at undgå, at det lækker fra hætteglasset.
10. Bortskaf enhver ubrugt del af Breyanzi.

Administration

For yderligere information om administration, se afsnit 4.2.

- Anvend intravenøs natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion til at skylle alle infusionslanger før og efter hver administration med CD8+- eller CD4+ cellekomponent.
- Administrer CD8+ cellekomponenten først. Det samlede volumen af CD8+ cellekomponenten administreres intravenøst ved en infusionshastighed på ca. 0,5 ml/minut under anvendelse af den nærmeste port eller Y-arm (piggyback).
- Hvis mere end en injektionssprøjte er nødvendig for en komplet celledosis af CD8+ cellekomponenten, skal volumen i hver injektionssprøjte administreres fortløbende uden tid imellem administrering af injektionssprøjternes indhold (medmindre der er en klinisk årsag til at tilbageholde dosen, f.eks. infusionsreaktion). Efter CD8+ cellekomponenten er administreret skal slangerne skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion.
- Administrer CD4+ cellekomponenten straks efter administration af CD8+ cellekomponenten er tilendebragt, under anvendelse af de samme trin og infusionshastighed som beskrevet for CD8+ cellekomponenten. Efter administration af CD4+ cellekomponenten skal slangerne skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion, under anvendelse af nok gennemskylningsvæske til at rense slangerne og hele IV-kateteret. Infusionstiden vil variere og vil sædvanligvis være mindre end 15 minutter for hver komponent.

Forholdsregler ved bortskaffelse af lægemidlet

- Ubrugt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Breyanzi (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt smitsomt affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald.

Utilsigtet eksponering

- Ved tilfælde af utilsigtet eksponering skal lokale retningslinjer for håndtering af biologiske materialer følges. Arbejdsflader og materialer, der potentielt har været i kontakt med Breyanzi, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/22/1631/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: MM/ÅÅÅÅ

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Detaljeret information om dette lægemiddel findes på webstedet for Det Europæiske Lægemiddelagentur <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. FREMSTILLER AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER
OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af de biologisk aktive stoffer

Juno Therapeutics Inc.
1522 217th Pl. SE
Bothell
WA 98021
United States

Navn og adresse på fremstilleren, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept. (se bilag I: Produktresumé, afsnit 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD-liste), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal fremsende den første PSUR for dette præparat senest 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Nøgleelementer:

Tilgængelighed af tocilizumab og kvalifikationer på stedet via det kontrollerede distributionsprogram

Indehaveren af markedsføringstilladelsen vil sikre, at hospitaler og deres tilknyttede centre, der dispenserer Breyanzi, er kvalificerede i overensstemmelse med det aftalte kontrollerede distributionsprogram ved:

- sikring af øjeblikkelig adgang på stedet til 1 dosis af tocilizumab per patient inden Breyanzi infusion. Behandlingscenteret skal også have adgang til yderligere en dosis tocilizumab inden for 8 timer efter hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS i stedet for tocilizumab være tilgængelige på stedet.
- sundhedspersoner, der er involveret i behandlingen af en patient, har gennemført uddannelsesprogrammet.

Uddannelsesprogram

Før lanceringen af Breyanzi i hver medlemsstat skal indehaveren af markedsføringstilladelsen aftale indholdet og formatet på undervisningsmaterialet med den nationale kompetente myndighed.

HCP Uddannelsesprogram

Alle HCP'er, der forventes at ordinere, dispensere og administrere Breyanzi, skal forsynes med en sundhedsfaglig vejledning, som vil indeholde oplysninger om:

- identifikation af CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger,
- håndtering af CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger,
- tilstrækkelig overvågning af CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger,
- levering af al relevant information til patienter,
- sikre øjeblikkelig adgang på stedet til 1 dosis af tocilizumab per patient inden Breyanzi-infusion. Behandlingsstedet skal have adgang til yderligere en dosis af tocilizumab inden for 8 timer efter hver tidligere dosis. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS i stedet for tocilizumab være tilgængelige på stedet;
- kontaktoplysninger til test af tumorprøver efter udvikling af en sekundær malignitet af T-celle oprindelse;
- give oplysninger om langtidsopfølgningsundersøgelsen af sikkerhed og virkning og vigtigheden af at bidrage til en sådan undersøgelse;
- sikre, at bivirkninger rapporteres tilstrækkeligt og passende;
- sikre, at der gives detaljerede instruktioner om optøningsproceduren.

Patientuddannelsesprogram

Alle patienter, der modtager Breyanzi, skal have et patientkort, som vil indeholde følgende nøgleoplysninger:

- risikoen for CRS og alvorlige neurologiske bivirkninger forbundet med Breyanzi,
- behovet for straks at rapportere symptomerne på formodning om CRS og neurotoksicitet til deres behandlende læge,
- behovet for at forblive i nærheden af det sted, hvor Breyanzi blev modtaget i mindst 4 uger efter Breyanzi-infusionen,
- behovet for altid at bære patientkortet på sig
- en påmindelse til patienterne om at vise patientkortet til al sundhedspersonale, herunder i nødsituationer, og en besked til sundhedspersonalet om, at patienten er blevet behandlet med Breyanzi;
- felter til at registrere kontaktoplysninger for ordinerende læge og batchnummer.

- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For yderligere at vurdere produktets kvalitet og kliniske resultater, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende batch data og tilsvarende kliniske sikkerheds- og virkningsdata for minimum tredive (30) Breyanzi batches, der er anvendt til behandling af patienter, der er inkluderet i et ikke-interventionel studie, baseret på sekundær brug af data fra eksisterende registre i henhold til en aftalt protokol. Baseret på disse data bør indehaveren af markedsføringstilladelsen også give en vurdering af behovet for en revision af færdigvarespecifikationerne. Foreløbige rapporter bør leveres efter ca. 15 patienter og alle væsentlige resultater uden for trend skal rapporteres straks	Foreløbige rapporter: der skal indsendes i overensstemmelse med RMP. Sidste rapport senest 31. december 2026
Ikke-interventionel sikkerhedsundersøgelse efter godkendelse (PASS). For yderligere at karakterisere langvarig sikkerhed og virkning af Breyanzi hos voksne patienter med recidiverende eller refraktær DLBCL, PMBCL, FL3B efter to eller flere linjer af systemisk behandling, skal MAH udføre og indsende resultaterne af en prospektiv undersøgelse baseret på data fra et register i henhold til en aftalt protokol.	Foreløbige rapporter: der skal indsendes i overensstemmelse med RMP. Sidste rapport: Q3-2043
For yderligere at karakterisere langvarig virkning og sikkerhed af Breyanzi hos patienter behandlet for recidiverende eller refraktær DLBCL, PMBCL, FL3B efter to eller flere linjer af systemisk behandling, skal MAH indsende Breyanzi-infusionsopfølgingsdata efter 24 måneder (i den tilmeldte og behandlede population) af undersøgelsen 017001.	Q4-2022
For yderligere at karakterisere langvarig virkning og sikkerhed af Breyanzi hos patienter behandlet med recidiverende eller refraktær DLBCL, PMBCL, FL3B efter to eller flere linjer af systemisk behandling, skal MAH indsende Breyanzi-infusionsopfølgingsdata efter 24 måneder (i de tilmeldte og behandlede population) af undersøgelsen JCAR017-BCM-001 kohorte 1.	Q4-2022

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDRE KARTON**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml, infusionsvæske, dispersion.
lisocabtagene maraleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autolog humane T-celler, der er genetisk modificeret med en lentiviral vektor, der koder for en anti-CD19 kimerisk antigenreceptor (CAR) bestående af CD8+ og CD4+ cellekomponenter med en styrke på $1,1-70 \times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler/ml for hver komponent.

Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Cryostor CS10, natriumklorid, natriumgluconat, natriumacetat trihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, humant albumin, N-acetyl-DL-tryptophan, caprylsyre, vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion

Indeholder 1-4 hætteglas CD8+ cellekomponent og 1-4 hætteglas CD4+ cellekomponent.

Indeholder: 4,6 ml celledispersion/hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.

Må ikke udsættes for stråling.

Anvend IKKE et leukocytedepleterende filter.

Læs indlægssedlen og infusionsfrigivelsescertifikat inden brug.

STOP Bekræft patient-ID inden infusion.

Administrer CD8+cellekomponenten først.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse

8. UDLØBSDATO

	CD8+- cellekomponent	CD4+-cellekomponent
EXP		

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres frossent i dampfasen af flydende nitrogen (≤ -130 °C).
Må ikke nedfryses igen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller.
Ubrugt medicin eller affald skal bortskaffes i overensstemmelse med de lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1631/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Bekræft patient-ID

SEC:

Fornavn:

Efternavn:

Fødselsdato:

JOIN:

Aph ID/DIN:

	CD8+- cellekomponent	CD4+-cellekomponent
Lot:		

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE KARTON
KARTON (CD8+-cellekomponent)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml, infusionsvæske, dispersion.
lisocabtagene maraleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autolog humane T-celler, der er genetisk modificeret med en lentiviral vektor, der koder for en anti-CD19 kimærisk antigenreceptor (CAR)

CD8+-cellekomponent

Hvert hætteglas indeholder $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler i 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ celler/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Cryostor CS10, natriumklorid, natriumgluconat, natriumacetat trihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, humant albumin, N-acetyl-DL-tryptophan, caprylsyre, vand til injektionsvæsker. Se ydre karton og indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion

1-4 hætteglas CAR+ levedygtige T-celler (CD8+ cellekomponent).

Indeholder: 4,6 ml celledispersion/hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.

Må ikke bestråles.

Brug **IKKE** et leukocytdepleterende filter.

Læs den ydre karton, infusionsfrigivelsescertifikat og indlægsseddel inden anvendelse.

1. Administrer først CD8+

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres frossent i dampfasen af flydende nitrogen (≤ -130 °C).
Må ikke nedfryses igen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ubrugt medicin eller affald skal bortskaffes i overensstemmelse med de lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1631/001

13. BATCHNUMMER , DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Bekræft patient-ID
Fornavn:
Efternavn:
Fødselsdato:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

**OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE KARTON
KARTON (CD4+-cellekomponent)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml, infusionsvæske, dispersion.
lisocabtagene maraleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autolog humane T-celler, der er genetisk modificeret med en lentiviral vektor, der koder for en anti-CD19 kimærisk antigenreceptor (CAR)

CD4+-cellekomponent

Hvert hætteglas indeholder $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler i 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ celler/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også: Cryostor CS10, natriumklorid, natriumgluconat, natriumacetat trihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, humant albumin, N-acetyl-DL-tryptophan, caprylsyre, vand til injektionsvæsker. Se ydre karton og indlægsseddel for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, dispersion

1-4 hætteglas CAR+ levedygtige T-celler (CD4+ cellekomponent)

Indeholder: 4,6 ml celledispersion/hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse

Må ikke bestråles.

Brug **IKKE** et leukocytdepleterende filter.

Læs den ydre karton, infusionsfrigivelsescertifikat og indlægsseddel inden anvendelse.

2. Administrer CD4+ efter CD8

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Udelukkende til autolog anvendelse.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres frossent i dampfasen af flydende nitrogen (≤ -130 °C).
Må ikke nedfryses igen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ubrugt medicin eller affald skal bortskaffes i overensstemmelse med de lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1631/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Bekræft patient-ID
Fornavn:
Efternavn:
Fødselsdato:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
HÆTTEGLASETIKET (CD8+-CELLEKOMPONENT)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml, infusionsvæske, dispersion.
lisocabtagene maraleucel (CAR+ levedygtige T-celler)
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

1. Administrer først CD8+

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Bekræft patient-ID
Fornavn:
Efternavn:
Fødselsdato:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

CD8+ cellekomponent $5,1-322 \times 10^6$ celler/4,6 ml

6. ANDET

Udelukkende til autolog anvendelse.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER
HÆTTEGLASETIKET (CD4+-CELLEKOMPONENT)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml, infusion
lisocabtagene maraleucel (CAR+ levedygtige T-celler)
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

2. Administrer CD4+ efter CD8

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Bekræft patient-ID
Fornavn:
Efternavn:
Fødselsdato:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

CD4+ cellekomponent $5,1-322 \times 10^6$ celler/4,6 ml.

6. ANDET

Udelukkende til autolog anvendelse.

OPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ INFUSIONSFRIGIVELSESCERTIFIKATET (RfIC) INKLUDERET MED HVER FORSENDELSE TIL ÉN PATIENT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml / $1,1-70 \times 10^6$ celler/ml, infusionsvæske, dispersion.
lisocabtagene maraleucel (CAR+ levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Autolog humane T-celler, der er genetisk modificeret med en lentiviral vektor, der koder for en anti-CD19 kimærisk antigenreceptor (CAR) bestående af CD8+ og CD4+ cellekomponenter med en styrke på $1,1-70 \times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler/ml for hver komponent.

3. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

Infusionsvæske, dispersion
1-4 hætteglas CAR+ levedygtige T-celler
Indeholder: 4,6 ml celledispersion/hætteglas.

CD8+-cellekomponent

CD4+-cellekomponent

Hætteglasset indeholder $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler i 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ celler/ml).

Dosis af lægemidlet

Se produktinformationen for doseringsinstruktioner. Dosisbekræftelsesark, der findes i slutningen af dette infusionsfrigivelsescertifikat (RfIC).

Dosis	[variabelt felt] $\times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler			
CAR+ levedygtig T-cellekoncentration	[variabelt felt] $\times 10^6$ CAR+ levedygtige T-celler/ml			
Dosisvolumen	[variabelt felt] ml	Antal hætteglas		[variabelt felt]
Volumen, der skal doseres fra hvert hætteglas	Første Hætteglas	[variabelt felt] ml	Tredje Hætteglas	[variabelt felt] ml eller <input type="checkbox"/> N/A
	Andet Hætteglas	[variabelt felt] ml eller <input type="checkbox"/> N/A	Fjerde Hætteglas	[variabelt felt] ml eller <input type="checkbox"/> N/A
Vigtigt: Brug kun en injektionssprøjte pr. hætteglas. Sørg for, at kun det anførte "Volumen, der skal doseres fra hvert hætteglas" infunderes.				

Sprøjteetiket(ter) inkluderet i denne pakke

CD8+ cellekomponent-infusionsvolumener pr. sprøjte og etiketter til sprøjter

CD4+ cellekomponent-infusionsvolumener pr. sprøjte og etiketter til sprøjter

Bemærk: Brug kun en injektionssprøjte pr. hætteglas. Sørg for, at kun det anførte "Volumen, der skal doseres fra hvert hætteglas" infunderes.

Første injektionssprøjte volumen [variabelt felt] ml	Anbring CD8+ cellekomponent injektionssprøjte #1 etiket her Anbring CD4+ cellekomponent injektionssprøjte #1 etiket her Træk af her
Anden injektionssprøjte volumen [variabelt felt] ml ELLER SLET	Anbring CD8+ cellekomponent injektionssprøjte #2 etiket her

	Anbring CD4+ cellekomponent injektionssprøjte #2 etiket her Træk af her
Tredje injektionssprøjte volumen [variabelt felt] ml ELLER SLET	Anbring CD8+ cellekomponent injektionssprøjte #3 etiket her Anbring CD4+ cellekomponent injektionssprøjte #3 etiket her Træk af her
Fjerde injektionssprøjte volumen [variabelt felt] ml ELLER SLET	Anbring CD8+ cellekomponent injektionssprøjte #4 etiket her Anbring CD4+ cellekomponent injektionssprøjte #4 etiket her Træk af her

4. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs produktinformationen inden brug.

Intravenøs anvendelse

Må ikke bestråles.

Brug **IKKE** et leukocytdeleterende filter.

Læs den ydre karton, infusionsfrigivelsescertifikat (RfIC) og indlægsseddel inden brug.

5. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

GEM DETTE DOKUMENT OG HAV DET TIL RÅDIGHED VED FORBEREDELSE TIL ADMINISTRATION AF BREYANZI

For at rapportere eventuelle problemer, eller hvis du har spørgsmål, ring til:

Gem en kopi af denne formular i patientens medicinske journal.

Udelukkende til autolog anvendelse.

6. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares og transporteres frossent i dampfasen af flydende nitrogen (≤ -130 °C). Må ikke nedfryses igen.

7. UDLØBSDATO

Produktinformation

Fremstiller:	
Fremstillingsdato:	
Udløbsdato:	

8. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ubrugt medicin eller affald skal bortskaffes i overensstemmelse med de lokale retningslinjer for håndtering af biologisk affald.

9. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER**Patientoplysninger**

Navn:		Efternavn:	
Fødselsdato:		Lot:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

11. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1631/001

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Breyanzi 1,1-70 × 10⁶ celler/ml / 1,1-70 × 10⁶ celler/ml, infusionsvæske, dispersion.
lisocabtagene maraleucel (kimærisk antigenreceptor [CAR] positiv levedygtige T-celler)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at give dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Din læge vil give dig et patientkort. Læs det grundigt, og følg instruktionerne på det.
- Vis altid patientkortet til lægen eller sygeplejersken, når du ser dem, eller hvis du tager på hospitalet.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Breyanzi
3. Sådan skal du tage Breyanzi
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Hvad er Breyanzi

Breyanzi indeholder den aktive substans lisocabtagene maraleucel, er en type behandling kaldet en 'genetisk modificeret celleterapi'.

Breyanzi er lavet af dine egne hvide blodlegemer.

Dette involverer at tage noget af dit blod og skille de hvide blodlegemer ud og sende de hvide blodlegemer til et laboratorium, så de kan modificeres til at fremstille Breyanzi.

Hvad Breyanzi anvendes til

Breyanzi bruges til at behandle voksne med en type blodkræft kaldet lymfom, som påvirker dit lymfæv og får hvide blodlegemer til at vokse ukontrolleret. Breyanzi bruges til:

- diffust storcellet B-celle lymfom
- primært mediastinalt B-celle lymfom
- follikulært lymfom grad 3B.

Det bruges, når mindst 2 tidligere behandlinger ikke har fungeret eller er stoppet med at virke.

Hvordan virker Breyanzi

- Breyanzi-celler er blevet genetisk modificeret til at genkende lymfomcellerne i din krop.
- Når disse celler derefter genindføres i dit blod, kan de genkende og angribe lymfomcellerne.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Breyanzi

Brug ikke Breyanzi:

- hvis du er allergisk over for nogle af indholdsstofferne i dette lægemiddel (angivet i punkt 6). Hvis du tror, du er allergisk, spørg din læge til råds.
- hvis du ikke kan modtage behandling, kaldet lymfocytdepleterende kemoterapi, som reducerer antallet af hvide blodlegemer i dit blod (se også afsnit 3, Sådan får du Breyanzi).

Advarsler og forsigtighedsregler

Inden du får Breyanzi, skal du fortælle det til din læge, hvis:

- du har lunge- eller hjerteproblemer
- du har lavt blodtryk
- du har en infektion eller andre inflammatorisk tilstande. Infektionen vil blive behandlet inden du får Breyanzi
- du har fået en stamcelletransplantation fra en anden person indenfor de sidste 4 måneder - de transplanterede celler kan angribe din krop (graft-versus-host-sygdom) og forårsage symptomer som udslæt, kvalme, opkastning, diarré og blodig afføring
- du bemærker at symptomerne på din kræft bliver værre. Dette kan omfatte feber, følelse af svaghed, nattesved, pludseligt vægttab
- du har haft hepatitis B eller C eller human immundefekt (hiv) infektion
- du har fået en vaccination i de sidste 6 uger eller du planlægger at få en inden for de næste par måneder. Se **Levende vacciner** nedenfor for mere information.

Hvis et eller flere af ovenstående punkter gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med din læge, før du tager Breyanzi.

Test og kontrol

Inden du får Breyanzi, vil din læge:

- tjekke dine lunger, hjerte og blodtryk
- se efter tegn på infektion - enhver infektion vil blive behandlet, før du får Breyanzi
- se efter tegn på graft-versus-host-sygdom, som kan ske efter en stamcelletransplantation fra en anden person
- undersøge dit blod for urinsyre og hvor mange kræftceller, der er i dit blod. Dette viser, om du sandsynligvis udvikler en tilstand, der kaldes tumorlysesyndrom. Du får muligvis medicin til at forhindre tilstanden.
- kontrollere, om din kræft bliver værre
- tjekke for hepatitis B og C, og hiv-infektion

Når du har fået Breyanzi

- Hvis du får visse alvorlige bivirkninger, skal du straks fortælle det til din læge eller sygeplejerske, da du kan få brug for behandling for dem. Se afsnit 4 under "Alvorlige bivirkninger".
- Din læge vil regelmæssigt kontrollere dit blodtal, da antallet af celler i blodet kan falde.
- Bliv tæt på behandlingscentret, hvor du fik Breyanzi, i mindst 4 uger. Se afsnit 3 og 4.
- Doner ikke blod, organer, væv eller celler til transplantation.

Du vil blive bedt om at tilmelde dig et register i mindst 15 år for bedre at forstå de langsigtede virkninger af Breyanzi.

Børn og unge

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Breyanzi

Fortæl det altid til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin, også lægemidler, som er taget uden recept.

Se afsnit 3 for information om de lægemidler, du får, inden du får Breyanzi.

Medicin, der påvirker dit immunforsvar

Inden du får Breyanzi, skal du fortælle det til din læge eller sygeplejerske, hvis du tager lægemidler, der svækker dit immunsystem, såsom:

- Kortikosteroider.

Dette skyldes, at disse lægemidler kan nedsætte virkningen af Breyanzi.

Anden medicin, der behandler kræft

Nogle lægemidler mod kræft kan nedsætte virkningen af Breyanzi. Din læge vil vurdere, om du har brug for anden kræftbehandling.

Levende vacciner

Du må ikke få visse vacciner kaldet levende vacciner:

- i de 6 uger, før du får det korte behandlingsforløb med kemoterapi (kaldet lymfocytdepleterende kemoterapi) for at forberede din krop til Breyanzi.
- under Breyanzi-behandling
- efter behandling, mens dit immunsystem er ved at komme sig.

Tal med din læge, hvis du har brug for vaccinationer.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel eller lymfocytdepleterende kemoterapi.

Virkningen af Breyanzi hos gravide eller ammende kvinder er ikke kendt, og det kan skade dit ufødte barn eller dit diende barn.

- Hvis du er gravid, eller tror du er gravid efter behandling med Breyanzi, skal du straks tale med din læge.
- Du får en graviditetstest, inden behandlingen starter. Breyanzi bør kun gives, hvis resultatet viser, at du ikke er gravid.

Diskuter behovet for prævention med din læge.

Diskuter graviditet med din læge, hvis du har fået Breyanzi.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Før ikke motorkøretøjer, betjen ikke maskiner eller deltag i aktiviteter, der kræver, at du er opmærksom i mindst 8 uger efter behandlingen. Breyanzi kan gøre dig søvngig, mindske bevidstheden og forårsage forvirring og krampeanfald (anfald).

Breyanzi indeholder natrium, kalium og dimethylsulfoxid (DMSO)

Dette lægemiddel indeholder op til 12,5 mg natrium (hovedbestanddel af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,6% af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Der kan gives op til 8 hætteglas pr. dosis med dette lægemiddel, som i alt indeholder 100 mg natrium eller 5 % af det anbefalede maksimale daglige natriumindtag for en voksen.

Dette lægemiddel indeholder op til 0,2 mmol (eller 6,5 mg) kalium pr. dosis.

Din læge vil tage dette kaliumindhold i betragtning, hvis du har nedsat nyrefunktion og/eller får kaliumfattig diæt.

Dette lægemiddel indeholder også DMSO, som kan medføre alvorlige overfølsomhedsreaktioner.

3. Sådan skal du bruge Breyanzi

Patientkort

- Din læge vil give dig et patientoplysningskort. Læs det grundigt, og følg instruktionerne på det.
- Vis altid patientoplysningskortet til lægen eller sygeplejersken, når du ser dem, eller hvis du tager på hospitalet.

At give blod for at fremstille Breyanzi fra dine hvide blodlegemer

Breyanzi er lavet af dine egne hvide blodlegemer

- Din læge vil tage noget af dit blod ved at sætte en slange (kateter) i din vene. Nogle af dine hvide blodlegemer vil blive adskilt fra dit blod. Resten af dit blod returneres til din krop. Dette kaldes leukaferease og kan tage 3 til 6 timer. Denne proces skal muligvis gentages.
- Dine hvide blodlegemer fryses derefter og sendes væk for at fremstille Breyanzi.

Anden medicin du får inden Breyanzi

- Et par dage før du modtager Breyanzi, får du et kort behandlingsforløb med kemoterapi. Dette er for at fjerne dine eksisterende hvide blodlegemer.
- Kort før du modtager Breyanzi, får du paracetamol og et antihistaminlægemiddel. Dette er for at reducere risikoen for infusionsreaktioner og feber.

Sådan skal du bruge Breyanzi

- Din læge vil kontrollere, at Breyanzi blev fremstillet ud fra dit eget blod ved at kontrollere at patientidentitetsoplysningerne på lægemiddeletiketterne stemmer overens med dine oplysninger.
- Breyanzi gives som infusion (drop) gennem en slange i en vene.
- Du vil modtage infusioner af CD8-positive celler, umiddelbart efterfulgt af infusioner af de CD4-positive celler. Infusionstiden vil variere, men vil normalt være mindre end 15 minutter for hver af de 2 celletyper.

Efter at Breyanzi er givet

- Bliv tæt på det behandlingscenter, hvor du modtog Breyanzi - i mindst 4 uger.
- I løbet af den første uge efter behandlingen skal du vende tilbage til behandlingscentret 2 til 3 gange så din læge kan kontrollere, at behandlingen fungerer - og hjælpe dig med eventuelle bivirkninger. Se afsnit 2 og 4.

Hvis du går glip af en aftale

Ring til din læge eller behandlingscentret hurtigst muligt for at lave en ny aftale.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt omgående din læge, hvis du får hvilken som helst af følgende alvorlige bivirkninger efter du har taget dette lægemiddel:

- feber, kulderystelser eller rystelser, træthed, hurtig eller ujævn hjerterytme, svimmelhed og åndenød – disse kan være tegn på et alvorligt problem kaldet cytokinfrigivelsessyndrom
- forvirring, være mindre opmærksom (nedsat bevidsthed), vanskeligheder med at tale eller sløret tale, rysten (tremor), angst, svimmelhed og hovedpine – disse kan være tegn på problemer med dit nervesystem
- Følelse af varme, feber, kulderystelser eller rystelser – disse kan være tegn på infektion
Infektionerne kan være forårsaget af:
 - lave niveauer af hvide blodlegemer, som hjælper med at bekæmpe infektioner, eller

- lave niveauer af antistoffer kaldet immunglobuliner
- Følelse af meget træthed, svaghed og åndenød – disse kan være tegn på lave niveauer af røde blodlegemer (anæmi)
- lettere blødning eller blå mærker – disse kan være tegn på lave niveauer af blodceller kendt som blodplader.

Fortæl straks din læge, hvis du får nogen af bivirkningerne ovenfor efter at have fået Breyanzi, da du muligvis har brug for akut lægehjælp.

Andre mulige bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger: Kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter

- Søvnbesvær
- Lavt eller forhøjet blodtryk, herunder tegn som meget slem hovedpine eller svimmelhed, besvimelse eller ændring i synet
- hoste
- kvalme eller opkastning
- diarré eller forstoppelse
- mavesmerter
- udslæt
- tisser mindre urin
- hævede ankler, arme, ben og ansigt.

Almindelige bivirkninger: Kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter

- problemer med at balancere eller gå
- ændringer i synet
- ændringer i den måde ting smager på
- slagtilfælde eller mini-slagtilfælde
- følelsesløshed og prikken i fødder eller hænder
- kramper eller krampeanfald (anfald)
- hjertesvaghed, der forårsager åndenød og hævelse i anklerne
- væske omkring lungerne
- blodpropper eller problemer med blodpropper
- blødning i tarmen
- infusionsreaktioner - såsom svimmelhed, feber og åndenød
- lave niveauer af fosfater i blodet
- lave niveauer af ilt i blodet.

Ikke almindelige bivirkninger: Kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter

- hurtig nedbrydning af kræftceller, hvilket resulterer i frigivelse af giftige affaldsprodukter i blodbanen – et tegn kan være mørk urin med symptomer som kvalme eller smerter på siden af maven
- alvorlig inflammatorisk tilstand - symptomer kan omfatte feber, udslæt, forstørret lever, milt og lymfeknuder
- muskelsvaghed i ansigtet
- hævelse af hjernen.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonerne og hætteglasetiketten efter 'EXP'.

Opbevares og transporteres frossent i dampfasen af flydende nitrogen (≤ -130 °C).

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Hvad indeholder Breyanzi

- Aktivt stof: lisocabtagene maraleucel. Hvert 4,6 ml hætteglas indeholder en dispersion af CAR positive levedygtige T-celler (CD8-positiv cellekomponent eller CD4-positiv cellekomponent med en styrke på $1,1 \times 10^6$ til 70×10^6 CAR positive levedygtige T-celler/ml for hver komponent. Der kan være op til 4 hætteglas med hver af CD8-positive eller CD4-positive cellekomponenterne afhængigt af koncentrationen af kryokonserveret medicin.
- Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer): Cryostor CS10 (indeholder dimethylsulfoxide eller DMSO), natriumklorid, natriumgluconat, natriumacetat trihydrat, kaliumklorid, magnesiumklorid, humant albumin, N-acetyl-DL-tryptophan, caprylsyre, vand til injektionsvæsker. Se afsnit 2, "Breyanzi indeholder natrium, kalium og dimethylsulfoxid (DMSO)".

Dette lægemiddel indeholder genetisk modificerede humane blodceller.

Udseende og pakningsstørrelser

Breyanzi er en celledispersion til infusion. Det leveres som en let uigennemsigtig til uigennemsigtig, farveløs til gul eller brunlig-gul dispersion. Hvert hætteglas indeholder 4,6 ml celledispersion af enten CD8-positiv eller CD4-positiv cellekomponent.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

<----->

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersoner:

Forholdsregler, der skal tages før håndtering eller administration af lægemidlet

Breyanzi skal transporteres inden for behandlingscentret i lukkede, brudsikre, lækagesikre beholdere.

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Breyanzi, bør tage passende forholdsregler (iført handsker, beskyttelsestøj og øjenbeskyttelse) for at undgå potentiel overførsel af infektionssygdomme.

Forberedelse før administration

Inden optøning af hætteglassene

- Bekræft patientens identitet med patientidentifikatorerne på transportbeholderen.
- Breyanzi består af CAR+ levedygtige T-celler formuleret som separate CD8+ og CD4+ cellekomponenter. Der er et separat infusionsfrigivelsescertifikat (RfIC) for hver cellekomponent. Læs RfIC'et (anbragt inde i transportbeholderen) for at få oplysninger om antallet af sprøjter, du har brug for, og den mængde, der skal administreres af CD8+ og CD4+ cellekomponenterne (sprøjteetiketter leveres sammen med RfIC'et).
- Bekræft infusionstiden på forhånd, og juster starttidspunktet for Breyanzi-optøning, så den vil være tilgængelig til infusion, når patienten er klar.

Bemærk: Når hætteglassene med CAR+ levedygtige T-celler (CD8+ og CD4+ cellekomponenter) er fjernet fra frossen opbevaring, skal optøningen føres til afslutning, og cellerne administreres inden for 2 timer.

Optøning af hætteglassene

- Bekræft patientens identitet med patientidentifikatorerne på ydre karton og infusionsfrigivelsescertifikatet (RfIC).
- Fjern CD8+ cellekomponent-kartonen og CD4+ cellekomponent-kartonen fra den ydre karton.
- Åbn hver indre karton, og inspicér hætteglasset/hætteglassene visuelt for skader. Hvis hætteglassene er beskadiget, skal du kontakte firmaet.
- Fjern forsigtigt hætteglassene fra kartonerne, anbring hætteglassene på en beskyttelsespudding og optø ved stuetemperatur. Optø alle hætteglas på samme tid. **Sørg for at holde CD8+ og CD4+ cellekomponenterne adskilt.**

Dosisforberedelse

- Baseret på koncentrationen af CAR+ levedygtige T-celler for hver komponent kan det blive nødvendigt med mere end et hætteglas af hver af CD8+ og CD4+ cellekomponenterne for at fuldføre en dosis. En separat sprøjte skal forberedes til hvert CD8+ eller CD4+ cellekomponenthætteglas, der modtages.

Bemærk: Det volumen, der skal trækkes op og infunderes, kan variere for hver komponent.

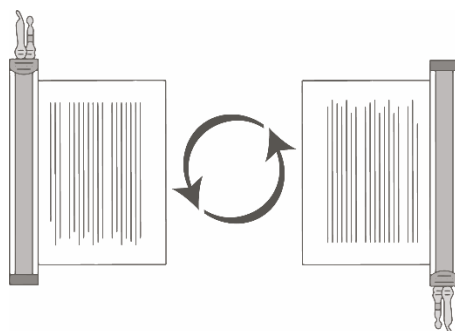
- Hvert hætteglas med 5 ml indeholder et samlet ekstraherbart volumen på 4,6 ml CD8+ eller CD4+ cellekomponent T-celler. RFI-certifikatet for hver komponent angiver volumen (ml) celler, der skal trækkes op i hver sprøjte. Brug den mindste Luer-lock-sprøjte, der er nødvendig (1 ml til 5 ml) til at trække det specificerede volumen op fra hvert hætteglas. En 5 ml sprøjte bør ikke bruges til volumener mindre end 3 ml.
- **Forbered først sprøjten/sprøjterne med CD8+ cellekomponenten.** Bekræft, at patientidentifikatorerne på CD8+ cellekomponentens sprøjteetiket stemmer overens med patientidentifikatorerne på CD8+ cellekomponentens hætteglasetiket. Anbring CD8+ cellekomponentens sprøjteetiketter på sprøjten/sprøjterne, inden den nødvendige mængde trækkes ind i sprøjten/sprøjterne.

- Gentag processen for CD4+ cellekomponenten.

Bemærk: Det er vigtigt at bekræfte, at volumen for hver cellekomponent stemmer overens med det volumen, der er specificeret i det respektive infusionsfrigivelsescertifikat (RfIC).

Optrækning af det nødvendige volumen celler fra hvert hætteglas i en separat sprøjte skal udføres ved hjælp af følgende instruktioner:

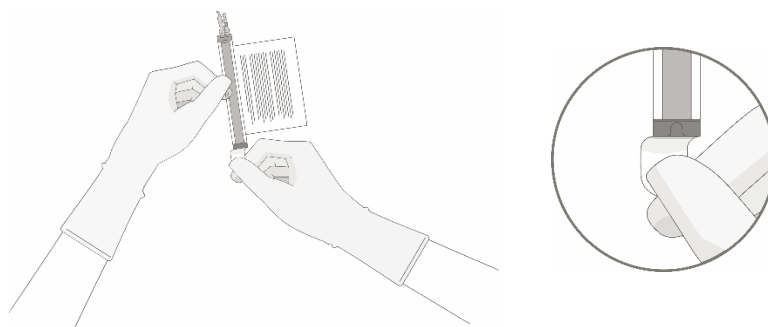
1. Hold det/de optøede hætteglas lodret og vend forsigtigt hætteglasset/hætteglassene for at blande celleproduktet. Hvis der er synlige klumper, skal du fortsætte med at vende hætteglasset/hætteglassene, indtil klumperne er opblandet, og cellerne ser ud til at være jævnt resuspenderet.



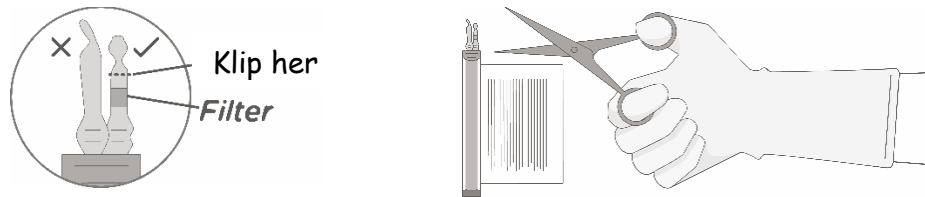
Hætteglas lodret op Hætteglas omvendt

2. Undersøg visuelt det/de optøede hætteglas for skader eller lækager. Brug ikke produktet, hvis hætteglasset er beskadiget, eller hvis klumperne ikke opblandes, kontakt firmaet. Væsken i hætteglassene skal være let uigennemsigtig til uigennemsigtig, farveløs til gul eller brunlig-gul.
3. Fjern polyaluminium-dækslet (hvis det findes) fra bunden af hætteglasset, og aftør skillerummet med en spritserviet. Lad lufttørre, inden du fortsætter.

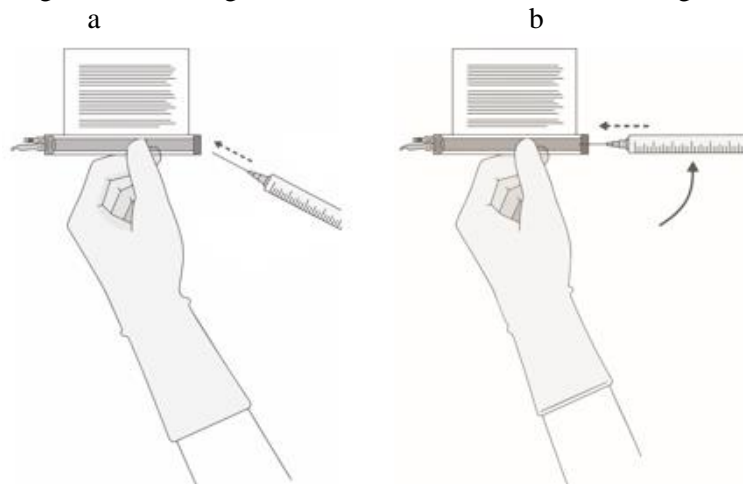
Bemærk: Fraværet af polyaluminium-dækslet påvirker ikke hætteglassets sterilitet.



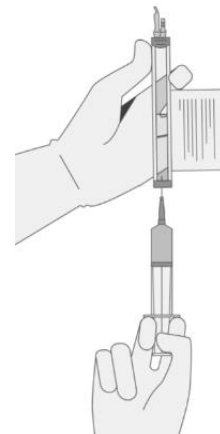
4. Hold hætteglasset/hætteglassene lodret, og skær forseglingen på slangen øverst på hætteglasset umiddelbart over filteret for at åbne lufthullet på hætteglasset.
Bemærk: Vær omhyggelig med at vælge den rigtige slange med filteret. Klip KUN slangen med et filter.



5. Hold en gauge 20, 1–1½ tomme nål med åbningen af nålespidsen væk fra udskillellesporten.
a. Indsæt nålen i skillevæggen i en vinkel på 45 °–60 ° for at punktere skillevæggen til genvindingsporten.
b. Forøg nålens vinkel gradvist, når nålen kommer ind i hætteglasset.



6. UDEN at trække luft ind i sprøjten, træk langsomt målvolumenet ud (som specificeret i infusionsfrigivelsescertifikatet (RfIC)).

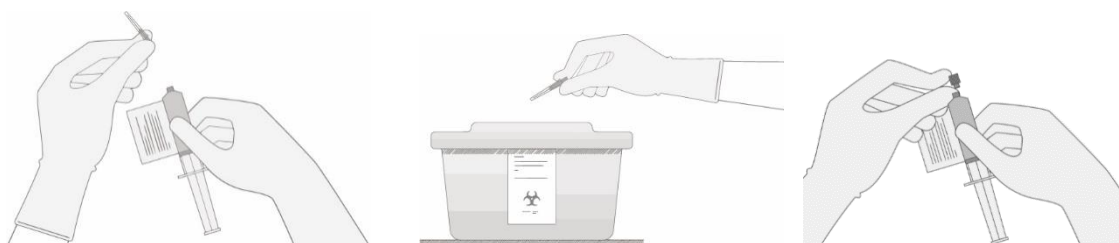


7. Undersøg omhyggeligt sprøjten for tegn på bundfald, inden du fortsætter. Kontakt firmaet, hvis der er bundfald.

8. Kontroller, at volumen for CD8+/CD4+ cellekomponent svarer til det volumen, der er angivet for den relevante komponent i infusionsfrigivelsescertifikatet (RFIC).

Når volumen er verificeret, skal du flytte hætteglasset og sprøjten til vandret position og fjerne sprøjten/nålen fra hætteglasset.

Fjern forsigtigt nålen fra sprøjten og sæt hættten på sprøjten.



9. Fortsæt med at holde hætteglasset vandret og returner det til kartonen for at undgå, at det lækker fra hætteglasset.
10. Bortskaf enhver ubrugt del af Breyanzi.

Administration

- Brug **IKKE** et leukocytdeleterende filter.
- Sørg for at tocilizumab og genoplivningsudstyr er tilgængeligt inden infusion og under restitutionsperioden. I det ekstraordinære tilfælde, hvor tocilizumab ikke er tilgængeligt grundet forsyningsvanskeligheder, der er opført i Det Europæiske Lægemiddelagenturs oversigt over forsyningsvanskeligheder, skal passende alternative foranstaltninger til behandling af CRS i stedet for tocilizumab være tilgængelige på stedet.
- Bekræft at patientens identitet svarer til patientens identifikatorer på injektionssprøjten etiket, leveret på det dertilhørende RFI-certifikat.
- Påbegynd administration så hurtigt som muligt, efter Breyanzi er trukket op i injektionssprøjter. Den sammenlagte tid fra fjernelse fra nedfrosset opbevaring til patientadministration må ikke overskride 2 timer.
- Anvend intravenøs natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion til at skylle alle infusionslangerne før og efter hver administration med CD8+- eller CD4+-cellekomponent.
- Administrer CD8+ cellekomponenten først. Hele volumen af CD8+ cellekomponenten administreres intravenøst med en infusionshastighed på ca. 0,5 ml/minut under anvendelse af den nærmeste port eller Y-arm (piggyback).
- Hvis mere end en injektionssprøjte er nødvendig for en komplet dosis af CD8+ cellekomponenten skal volumen i hver injektionssprøjte administreres fortløbende uden tid imellem administrering af injektionssprøjternes indhold (medmindre der er en klinisk årsag til at tilbageholde dosen, f.eks. infusionsreaktion). Efter CD8+ cellekomponenten er administreret skal slangerne skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion.
- Administrer CD4+ cellekomponenten straks efter administration af CD8+ cellekomponenten er tilendebragt, under anvendelse af de samme trin og infusionshastighed beskrevet for CD8+ cellekomponenten. Efter administration af CD4+ cellekomponenten skal slangerne skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) opløsning til injektion, under anvendelse af nok gennemskylning til at rense slangerne og hele IV-kateteret. Infusionstiden vil variere og vil sædvanligvis være mindre end 15 minutter for hver komponent.

Forholdsregler ved bortskaffelse af Breyanzi

Ubrugt lægemiddel og alt materiale, der har været i kontakt med Breyanzi (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt smitsomt affald i overensstemmelse med lokale retningslinjer for håndtering af biologisk materiale.

Utilsigtet eksponering

I tilfælde af utilsigtet eksponering skal lokale retningslinjer for håndtering af biologiske materialer følges. Arbejdsflader og materialer, der potentielt har været i kontakt med Breyanzi, skal dekontamineres med passende desinfektionsmiddel.