

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  sejt/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  sejt/ml diszperziós infúzió

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### 2.1 Általános leírás

A Breyanzi (lizokabtagén maraleucel) egy CD19-et célzó genetikailag módosított autológsejt-alapú készítmény, amely anti-CD19 kiméra antigénreceptort (CAR) expresszáló, replikációra képtelen lentivirális vektorral *ex vivo* külön transzdukált, tisztított CD8+ és CD4+ T-sejtekből áll, meghatározott összetételben. A CAR egy rágcsáló eredetű CD19-specifikus monoklonális antitestből (mAb; FMC63) származó egyláncú variábilis fragmentumot (single chain variable fragment – scFv) kötő doménből és a 4-1BB kostimulációs endodomén egy részéből, illetve CD3-zeta ( $\zeta$ ) jelátviteli doménekből, valamint egy nem funkcionális, csonka epidermális növekedési faktor receptorból (truncated epidermal growth factor receptor – EGFRt) áll.

### 2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

A Breyanzi CAR+ életképes T-sejteket tartalmaz, amelyek CD8+ és CD4+ sejtkomponensekből állnak, meghatározott összetételben:

#### CD8+ sejtkomponens

Az injekciós üvegben lévő lizokabtagén maraleucel az adott gyártási tételre jellemző koncentrációban tartalmaz anti-CD19 kiméra antigénreceptor expresszálása céljából genetikailag módosított autológ T-sejteket (CAR+ életképes T-sejtek). A gyógyszerkészítmény egy vagy több injekciós üvegbe kerül kiszerezésre, amely  $5,1-322 \times 10^6$  CAR+ életképes T-sejtet ( $1,1-70 \times 10^6$  CAR+ életképes T-sejt/ml) tartalmaz sejt-diszperzió formájában, krioprezerváló oldatban szuszpendálva.

Injekciós üvegenként 4,6 ml CD8+ sejtkomponenst tartalmaz.

#### CD4+ sejtkomponens

Az injekciós üvegben lévő lizokabtagén maraleucel az adott gyártási tételre jellemző koncentrációban tartalmaz anti-CD19 kiméra antigénreceptor expresszálása céljából genetikailag módosított – autológ T-sejteket (CAR+ életképes T-sejtek). A gyógyszerkészítmény egy vagy több injekciós üvegbe kerül kiszerezésre, amely  $5,1-322 \times 10^6$  CAR+ életképes T-sejtet ( $1,1-70 \times 10^6$  CAR+ életképes T-sejt/ml) tartalmaz sejt-diszperzió formájában, krioprezerváló oldatban szuszpendálva.

Injekciós üvegenként 4,6 ml CD4+ sejtkomponenst tartalmaz.

A Breyanzi dózísának eléréséhez a CD8+ sejtkomponenst és/vagy a CD4+ sejtkomponenst tartalmazó injekciós üvegből akár többre is szükség lehet. A beadásra szánt adag teljes térfogata és az ehhez szükséges injekciós üvegek száma az egyes sejtkomponensek esetében eltérhet.

A gyógyszer egyes sejtkomponenseinek mennyiségére vonatkozó információt az adott infúzió felszabadítási bizonylata (*Release for Infusion Certificate – RfIC*) tartalmazza, amely a szállítódoboz belső oldalára van ragasztva. Az egyes komponensek RfIC bizonylata tartalmazza a beadásra szánt

adag teljes térfogatát, az ehhez szükséges injekciós üvegek számát és az egyes injekciós üvegekből adagolandó térfogatot, a krioprezervált CAR+ életképes T-sejt-koncentráció alapján számolva.

#### Ismert hatású segédanyagok:

Ez a gyógyszer injekciós üvegenként 12,5 mg nátriumot, 6,5 mg káliumot és 0,35 ml (7,5% v/v) dimetil-szulfoxidot tartalmaz (lásd 4.4 pont).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

### **3. GYÓGYSZERFORMA**

Diszperziós infúzió (infúzió).

Enyhén opálos vagy opálos, színtelen vagy sárga, illetve barnássárga diszperzió.

### **4. KLINIKAI JELLEMZŐK**

#### **4.1 Terápiás javallatok**

A Breyanzi relabáló vagy refrakter, diffúz, nagy B-sejtes lymphomában (diffuse large B-cell lymphoma – DLBCL), primer mediastinalis, nagy B-sejtes lymphomában (primary mediastinal large B-cell lymphoma – PMBCL) és 3.B fokozatú follicularis lymphomában (follicular lymphoma grade 3B – FL3B) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, második vagy többedik vonalbeli szisztémás terápiát követően.

#### **4.2 Adagolás és alkalmazás**

A Breyanzi-t minősített kezelőközpontban kell beadni.

A terápiát olyan egészségügyi szakember utasításai szerint kell elkezdni és felügyelni, aki a hematológiai malignitások kezelésében jártas, és aki a Breyanzi-val kezelt betegek kezelésével és gyógyszerelésével kapcsolatos oktatásban részesült.

A Breyanzi-infúzió beadása előtt betegenként legalább egy dózis tocilizumabnak, valamint sürgősségi felszerelésnek rendelkezésre kell állnia citokin-felszabadulási szindróma (cytokine release syndrome – CRS) esetén történő alkalmazás céljára. A kezelőközpontnak biztosítania kell, hogy minden egyes tocilizumab adag beadásától számított 8 órán belül egy további adag is rendelkezésre álljon. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem áll rendelkezésre, a CRS kezelésére a tocilizumab helyett egyéb alternatív ellátásról kell gondoskodni az infúzió megkezdése előtt.

#### Adagolás

A Breyanzi kizárólag autológ alkalmazásra szolgál (lásd 4.4 pont).

A kezelés egyetlen infúziós adagból áll, amihez egy vagy több, CAR+ életképes T-sejtekből készült infúziós diszperziót tartalmazó injekciós üveg szükséges.

A céldózis  $100 \times 10^6$  CAR+ életképes T-sejt (ahol a CD4+ és CD8+ sejtkomponensek célaránya 1 : 1), egy  $44-120 \times 10^6$  CAR+ életképes T-sejt tartományon belüli érték. A dózissra vonatkozó további információt lásd az infúzió mellékelt felszabadítási bizonylatában (RfIC).

A Breyanzi elérhetőségét meg kell erősíteni a lymphodepletáló kemoterápiás kúra megkezdése előtt.

A lymphodepletáló kemoterápia és a Breyanzi alkalmazása előtt a betegek klinikai állapotát újra kell értékelni, hogy nem áll-e fenn bármilyen ok a terápia elhalasztására (lásd 4.4 pont).

#### *Előkezelés (lymphodepletáló kemoterápia)*

300 mg/m<sup>2</sup>/nap ciklofoszfamidból és 30 mg/m<sup>2</sup>/nap fludarabinból álló lymphodepletáló kemoterápia intravénásan, három napig adva. A vesekárosodás esetén alkalmazandó dózismódosításra vonatkozó információkért lásd a fludarabin és a ciklofoszfamid alkalmazási előírását.

A Breyanzi-t a lymphodepletáló kemoterápia befejezése után 2-7 nappal kell beadni.

Ha több mint 2 hetes csúszás van a lymphodepletáló kemoterápia befejezése és a Breyanzi-infúzió között, a beteget újra kell kezelni a lymphodepletáló kemoterápiával, mielőtt megkapná az infúziót (lásd 4.4 pont).

#### *Premedikáció*

Az infúziós reakciók kockázatának minimalizálása érdekében a betegnek premedikációként paracetamolt és difenhidramint (25-50 mg intravénásan vagy orálisan) vagy más H<sub>1</sub>-antihisztamint kell adni, körülbelül 30-60 perccel a Breyanzi-infúzió beadása előtt.

Kerülni kell a szisztémás kortikoszteroidok profilaktikus alkalmazását, mivel az befolyásolhatja a Breyanzi aktivitásával (lásd 4.4 pont).

#### *Infúzió utáni monitorozás*

- A betegeket az infúzió beadását követő első héten 2-3-szor monitorozni kell a lehetséges CRS, neurológiai események és egyéb toxicitások jelei és tünetei szempontjából. A CRS és/vagy neurológiai események okozta első jelek vagy tünetek megjelenése esetén a kezelőorvosnak fontolóra kell vennie a kórházi felvételt.
- Az infúziót követő első hét után a beteget a kezelőorvos döntése szerinti gyakorisággal kell ellenőrizni és az ellenőrzést az infúziót követően legalább 4 hétig folytatni kell.
- A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy az infúzió után legalább 4 hétig kötelesek a minősített kezelőközpont közelében maradni.

#### Különleges betegcsoportok

##### *Humán immundeficiencia vírussal (HIV), hepatitis B-vírussal (HBV) és hepatitis C-vírussal (HCV) fertőzött betegek*

Aktív HIV-, HBV-, illetve HCV-fertőzésben szenvedő betegekre vonatkozóan nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat.

A HBV-, aktív HIV-, illetve aktív HCV-fertőzésre azelőtt kell szűrni, mielőtt a készítmény előállításához a sejteket összegyűjtik. Az aktív HIV-fertőzött vagy aktív HCV-fertőzésben szenvedő betegekből leukapheresissel kinyert anyag nem fogadható el a gyártáshoz (lásd 4.4 pont).

##### *Vesekárosodás*

Súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance  $\leq$  30 ml/perc) szenvedő betegekre vonatkozóan nem áll rendelkezésre klinikai tapasztalat.

##### *Idősek*

Hatvanöt év feletti betegeknél nincs szükség az adag módosítására.

##### *Gyermekek és serdülők*

A Breyanzi biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

## Az alkalmazás módja

A Breyanzi kizárólag intravénásan alkalmazható.

### *Óvintézkedések a gyógyszer felhasználása vagy alkalmazása előtt*

A Breyanzi előkészítésére, véletlen expozíciójára és ártalmatlanítására vonatkozó részletes utasításokat lásd a 6.6 pontban.

### *A Breyanzi elkészítése*

Az injekciós üvegek kiolvasztása előtt meg kell győződni arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik a szállítódobozon, a külső dobozon és az infúzió felszabadítási bizonylatán (RfIC) található betegazonosító adatokkal. Az injekciós üvegeket nem szabad eltávolítani a dobozból, ha a betegspecifikus címkén található információk nem egyeznek meg a kezelni kívánt beteg adataival. Azonnal fel kell venni a kapcsolatot a vállalattal, ha bármilyen eltérés van a címke és a beteg adatai között.

### *Beadás*

- **NE** használjon leukodeplációs szűrőt.
- Győződjön meg arról, hogy a tocilizumab, illetve abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem áll rendelkezésre, megfelelő alternatívák, és a sürgősségi beavatkozáshoz szükséges eszközök rendelkezésre állnak az infúzió beadása előtt és a lábadozási időszak alatt.
- Győződjön meg arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik az adott infúzió felszabadítási bizonylatához (RfIC) mellékelt fecskendőcímkén található betegazonosító adatokkal.
- Miután a Breyanzi komponenseit felszívta a fecskendőbe, a gyógyszert mihamarabb adja be. A mélyhűtőből történő kivétel és a betegnek történő beadás között eltelt teljes idő nem lépheti túl a 2 órát.

Az alkalmazási eljárás részleteit lásd a 6.6 pontban.

## **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A lymphodeplációs kemoterápia ellenjavallatait figyelembe kell venni.

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

### Nyomonkövethetőség

A sejtalapú fejlett terápiás gyógyszerek nyomonkövethetőségére vonatkozó előírásokat alkalmazni kell. A nyomonkövethetőség biztosítása érdekében a készítmény nevét, gyártási tételszámát és a kezelt beteg nevét a készítmény lejárat dátumát követő 30 évig meg kell őrizni.

### Autológ alkalmazás

A Breyanzi kizárólag autológ felhasználásra szánt gyógyszer, és más betegnek semmilyen körülmények között nem adható be. A Breyanzi-t tilos beadni, ha a dobozon, az injekciós üvegeken és az infúzió felszabadítási bizonylatán (RfIC) található betegazonosító adatok nem egyeznek meg a kezelni kívánt beteg adataival.

### A kezelés elhalasztásának okai

A Breyanzi-kezeléssel összefüggő kockázatok miatt az infúzió beadását el kell halasztani, ha a betegnél az alábbi állapotok bármelyike fennáll:

- Nem rendeződött súlyos nemkívánatos események (különösen a pulmonalis események, a cardialis események vagy a hypotonia), beleértve azokat, amik az előzetes kemoterápiák után alakultak ki.
- Aktív, nem kontrollált fertőzések vagy gyulladásoz rendellenességek.
- Aktív graft-versus-host betegség (graft-versus-host disease – GVHD).

A Breyanzi infúzió elhalasztása esetén lásd a 4.2 pontot.

### Vér-, szerv-, szövet- és sejtadományozás

A Breyanzi-val kezelt betegeknek nem szabad vért, szerveket, szöveteket vagy sejteket adományozniuk transzplantáció céljából.

### Központi idegrendszeri (KIR) lymphoma

A Breyanzi primer központi idegrendszeri lymphomában szenvedő betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre tapasztalat. A Breyanzi szekunder KIR lymphomában történő alkalmazására vonatkozóan korlátozott mennyiségű klinikai tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont).

### Anti-CD19 terápiával végzett korábbi kezelés

Korlátozott mennyiségű klinikai tapasztalat áll rendelkezésre a Breyanzi alkalmazására vonatkozóan olyan betegek körében, akik korábban CD-19-et célzó kezelést kaptak (lásd 5.1 pont).

### Citokin-felszabadulási szindróma

CRS-t, köztük halálos kimenetelű és életet veszélyeztető reakciók fordulhatnak elő a Breyanzi-infúzió beadását követően. A CRS kialakulásáig eltelt medián idő 5 nap volt (tartomány: 1-14 nap). A Breyanzi-val kezelt betegek kevesebb mint fele tapasztalt valamilyen mértékű CRS-t (lásd 4.8 pont).

Klinikai vizsgálatokban kimutatták, hogy a Breyanzi-infúzió előtt tapasztalt magas tumorterhelés a CRS nagyobb incidenciájával társult.

A Breyanzi-infúzió beadása után jelentkező CRS kezelésére tocilizumabot és/vagy kortikoszteroidot alkalmaztak (lásd 4.8 pont).

### *A CRS monitorozása és kezelése*

A CRS-t a klinikai kép alapján kell azonosítani. A betegeket ki kell vizsgálni, és kezelni kell a láz, a hypoxia és a hypotonia egyéb okait.

A Breyanzi-infúzió beadása előtt betegenként legalább egy adag tocilizumabnak rendelkezésre kell állnia a kezelés helyszínén. A kezelőközpontnak biztosítania kell, hogy minden egyes tocilizumab adag beadásától számított 8 órán belül egy további adag is rendelkezésre álljon. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab nem áll rendelkezésre az Európai Gyógyszerügynökség hiánykatalógusában szereplő készlethiány miatt, a kezelőközpontnak a tocilizumab helyett megfelelő alternatív megoldást kell biztosítania a CRS kezelésére. A betegeket a Breyanzi-infúzió beadását követő első héten 2-3-szor monitorozni kell a minősített kezelőközpontban a CRS jelei és tünetei szempontjából. Az infúziót követő első hét után a beteget a kezelőorvos döntése szerinti gyakorisággal kell ellenőrizni és az ellenőrzést az infúziót követően legalább 4 hétig folytatni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha a CRS jeleit vagy tüneteit észlelik, hogy azonnali kezelést kapjanak.

A CRS első jelenél szupportív ellátással, tocilizumabbal vagy tocilizumabbal és kortikoszteroidokkal történő kezelést kell elkezdeni az 1. táblázatban megadottak szerint. A Breyanzi hatása a tocilizumab és a kortikoszteroidok alkalmazása után továbbra is fokozódhat és fennmaradhat (lásd 5.2 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél CRS lép fel, a tünetek megszűnéséig szorosan monitorozni kell a szív és a szervek működését. Súlyos vagy életveszélyes CRS esetén mérlegelni kell az intenzív osztályon történő monitorozás és szupportív terápia szükségességét.

A súlyos vagy kezelésre nem reagáló CRS ben szenvedő betegeknél mérlegelni kell a haemophagocytás lymphohistiocytosis/makrofág-aktivációs szindróma (HLH/MAS) irányában történő kivizsgálást. A HLH/MAS kezelését az intézmény irányelvei szerint kell végezni.

Ha a CRS során egyidejű neurológiai toxicitás gyanúja merül fel, a következőket kell alkalmazni:

- kortikoszteroidokat az 1. és 2. táblázatban feltüntetett CRS- és neurológiai toxicitási fokozatokon alapuló agresszívebb beavatkozás szerint;
- tocilizumabot az 1. táblázatban feltüntetett CRS-fokozat szerint;
- rohamoldó gyógyszereket a 2. táblázatban feltüntetett neurológiai toxicitási fokozat szerint.

### 1. táblázat CRS osztályozás és terápiás irányelvek

CRS fokozat <sup>a</sup>	Tocilizumab	Kortikoszteroidok <sup>b</sup>
<b>1. fokozat</b> Láz	<p>Ha az infúzió beadása után 72 órával vagy annál később jelentkezik, tüneti kezelést kell alkalmazni.</p> <p>Ha az infúzió beadása után kevesebb mint 72 órával lép fel, megfontolandó 8 mg/ttkg (legfeljebb 800 mg) tocilizumab iv. alkalmazása 1 órán keresztül.</p>	<p>Ha az infúzió beadása után 72 órával vagy annál később jelentkezik, tüneti kezelést kell alkalmazni.</p> <p>Ha az infúzió beadása után kevesebb mint 72 órával lép fel, megfontolandó 10 mg/ttkg dexametazon iv. alkalmazása 24 óránként.</p>
<b>2. fokozat</b> A tünetek közepes intenzitású beavatkozást igényelnek, és arra reagálnak.  Láz, kevesebb mint 40% FiO <sub>2</sub> (belélegzett oxigén frakciója) oxigénszükséglet, vagy folyadékra, illetve egy alacsony dóziszú vazopresszorra reagáló hypotonia, vagy 2. fokozatú szervtoxicitás.	<p>8 mg/ttkg (legfeljebb 800 mg) tocilizumab iv. alkalmazása 1 órán keresztül.</p>	<p>Ha az infúzió beadása után 72 órával vagy annál később jelentkezik, mérlegelendő 10 mg iv. dexametazon alkalmazása 12–24 óránként.</p> <p>Ha az infúzió beadása után kevesebb mint 72 órával lép fel, 10 mg/ttkg dexametazont kell alkalmazni iv. 12-24 óránként.</p>
	<p>Ha 24 órán belül nem mutat javulást, vagy gyors progresszió áll fenn, megismétlendő a tocilizumab-kezelés, és emelni kell a dexametazon adagját és az adagolás gyakoriságát (10-20 mg iv. 6-12 óránként).</p> <p>Ha nem mutat javulást, vagy ha a gyors progresszió továbbra is fennáll, akkor maximális dexametazon dózist kell alkalmazni, át kell váltani nagy dóziszú metilprednizolonra, szükség esetén 2 mg/ttkg-ra. A tocilizumab 2 dózisa után alternatív immunszuppresszánsok alkalmazását kell fontolóra venni. A</p>	

CRS fokozat <sup>a</sup>	Tocilizumab	Kortikoszteroidok <sup>b</sup>
	tocilizumabból 3 dózisonál többet 24 órán belül, vagy összesen 4 dózisonál többet nem szabad adni.	
<b>3. fokozat</b> A tünetek agresszív beavatkozást igényelnek, és arra reagálnak.  Láz, oxigénszükséglet legalább 40%-os FiO <sub>2</sub> , vagy nagy dózisu vazopresszort vagy többféle vazopresszort igénylő hypotonia, vagy 3 fokozatú szervtoxicitás, vagy 4. fokozatú transaminitis.	A 2. fokozatnál leírtak szerint.	10 mg dexametazon alkalmazandó iv., 12 óránként.
	Ha a CRS 24 órán belül nem mutat javulást, vagy gyors progresszió áll fenn, a 2. fokozatnál leírtak szerint emelni kell a tocilizumab adagját és kortikoszteroidot kell alkalmazni.	
<b>4. fokozat</b> Életveszélyes tünetek.  Légzéstartogatás vagy folyamatos veno-venózus hemodialízis ( <i>continuous veno-venous hemodialysis, CVVHD</i> ) szükséges, vagy 4. fokozatú szervtoxicitás (kivéve a transaminitist).	A 2. fokozatnál leírtak szerint.	20 mg dexametazon alkalmazandó iv., 6 óránként.
	Ha a CRS 24 órán belül nem mutat javulást, vagy gyors progresszió áll fenn, a 2. fokozatnál leírtak szerint emelni kell a tocilizumab adagját és kortikoszteroidot kell alkalmazni.	

<sup>a</sup> Lee és mtsai, 2014.

<sup>b</sup> Ha elkezdtek a kortikoszteroidok alkalmazását, folytatni kell legalább 3 dózis beadásáig, vagy a tünetek teljes megszűnéséig, és figyelembe kell venni a kortikoszteroidoknál alkalmazott fokozatos dóziscsökkenést.

### Neurológiai mellékhatások

A Breyanzi-kezelés után előfordultak neurológiai toxicitások – köztük olyanok, amik CRS-sel egyidejűleg, a CRS rendeződése után vagy CRS nélkül jelentkeztek –, amelyek súlyosak vagy életveszélyesek is lehetnek. Az első esemény megjelenéséig eltelt medián idő 9 nap volt (tartomány: 1–66 nap). A leggyakoribb neurológiai tünetek közé tartozott az encephalopathia, a tremor, az aphasia, a delírium, a szédülés és a fejfájás (lásd 4.8 pont).

#### *A neurológiai toxicitások monitorozása és kezelése*

A betegeket az infúzió beadását követő első héten a minősített kezelőkörpontban 2-3 alkalommal ellenőrizni kell a neurológiai toxicitásra utaló jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében. Az infúziót követő első hét után a beteget az orvos belátása szerinti gyakorisággal kell monitorozni, és az ellenőrzést az infúzió után legalább 4 hétig folytatni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy azonnal forduljanak orvoshoz, ha neurológiai toxicitás jelei és tünetei fordulnak elő, hogy azonnali kezelést kapjanak.

Ha fennáll a neurológiai toxicitás gyanúja, akkor azt a 2. táblázatban megadott ajánlásoknak megfelelően kell kezelni. A neurológiai tünetek egyéb okait ki kell zárni, ideértve a vascularis eseményeket is. Súlyos vagy életveszélyes neurológiai toxicitás esetén intenzív osztályon végzett szupportív terápiát kell biztosítani.



Ha a neurológiai toxicitási reakció során egyidejű CRS gyanúja merül fel, a következőket kell alkalmazni:

- kortikoszteroidokat az 1. és 2. táblázatban feltüntetett CRS- és neurológiai toxicitási fokozatokon alapuló agresszívebb beavatkozás szerint;
- tocilizumabot az 1. táblázatban feltüntetett CRS-fokozat szerint;
- rohamoldó gyógyszereket a 2. táblázatban feltüntetett neurológiai toxicitási fokozat szerint.

## 2. táblázat A neurológiai toxicitás (NT) osztályozása és a kezelésére vonatkozó irányelvek

NT fokozat <sup>a</sup>	Kortikoszteroidok és rohamoldó gyógyszerek
<b>1. fokozat</b>	<p>Kezdjen el nem szedatív, rohamoldó gyógyszert (pl. levetiracetámot) adni roham profilaxisa céljából.</p> <p>Ha az infúzió után 72 órával vagy ennél hosszabb idő elteltével jelentkeznek, a beteget meg kell figyelni.</p> <p>Ha kevesebb mint 72 órával az infúzió után lép fel, 10 mg dexametazont kell alkalmazni iv., 12-24 óránként 2-3 napig.</p>
<b>2. fokozat</b>	<p>Kezdjen el nem szedatív, rohamoldó gyógyszert (pl. levetiracetámot) adni roham profilaxisa céljából.</p> <p>Huzamosabb ideig fennálló tünetek kezelésére 10 mg dexametazont kell adni iv. 12 óránként, 2-3 napig vagy hosszabb ideig. Amennyiben a teljes kortikoszteroid-expozíció 3 napnál hosszabb ideig tart, legyen figyelemmel a dózis fokozatos csökkentésére.</p> <p>Ha 24 óra elteltével nem mutatkozik javulás, vagy a neurológiai toxicitás rosszabbodik, akkor a dexametazon adagját és/vagy az adagolás gyakoriságát növelni kell, 6 óránként legfeljebb 20 mg iv. dózissal.</p> <p>Ha további 24 óra után sincs javulás, a tünetek gyorsan progrediálnak, vagy életet veszélyeztető szövődmények lépnek fel, akkor metilprednizolonra kell alkalmazni (2 mg/ttkg telítő dózis, majd ezt követően 2 mg/ttkg napi 4-szeri alkalomra elosztva; 7 nap alatt fokozatosan csökkentve a dózist).</p>
<b>3. fokozat</b>	<p>Kezdjen el nem szedatív, rohamoldó gyógyszert (pl. levetiracetámot) adni roham profilaxisa céljából.</p> <p>10-20 mg dexametazont kell alkalmazni iv., 8-12 óránként. Kortikoszteroidot nem javasolt izolált 3. fokozatú fejfájás esetén adni.</p> <p>Ha 24 óra elteltével nem mutatkozik javulás, vagy a neurológiai toxicitás súlyosbodik, akkor metilprednizolonra kell váltani (a dózis és az adagolás gyakorisága a 2. fokozatnál leírtak szerint).</p> <p>Ha agyödéma gyanúja merül fel, megfontolandó a hyperventillációs és a hyperosmolaris terápia. Nagy dózissal metilprednizolon (1-2 g, szükség esetén 24 óránként megismételve; a klinikai állapottól függően a dózis fokozatosan csökkentendő) és 1,5 g/m<sup>2</sup> ciklofoszfamid alkalmazandó.</p>

NT fokozat <sup>a</sup>	Kortikoszteroidok és rohamoldó gyógyszerek
<b>4. fokozat</b>	<p>Kezden el nem szedatív, rohamoldó gyógyszert (pl. levetiracetámot) adni roham profilaxisa céljából.</p> <p>20 mg dexametazont kell alkalmazni iv., 6 óránként.</p> <p>Ha 24 óra elteltével nem mutatkozik javulás, vagy a neurológiai toxicitás súlyosbodik, akkor metilprednizolonra kell váltani (a dózis és az adagolás gyakorisága a 2. fokozatnál leírtak szerint).</p> <p>Ha agyoedema gyanúja merül fel, megfontolandó a hyperventillációs és a hyperosmolaris terápia. Nagy dózisu metilprednizolon (1-2 g, szükség esetén 24 óránként megismételve; a klinikai állapottól függően a dózis fokozatosan csökkentendő) és 1,5 g/m<sup>2</sup> ciklofoszfamid alkalmazandó.</p>

<sup>a</sup> A neurológiai toxicitások osztályozásának NCI CTCAE v.4.03 szerinti kritériumai.

### Fertőzések és lázas neutropenia

A Breyanzi nem adható klinikailag jelentős aktív fertőzésben vagy gyulladással járó betegségben szenvedő betegeknek. A betegeknek súlyos fertőzések, beleértve az életveszélyes vagy halálos fertőzéseket is, fordultak elő a gyógyszer beadását követően (lásd 4.8 pont). Az az infúzió beadása előtt és után a fertőzésre utaló jelek és tünetek mielőbbi felismerése érdekében monitorozni kell, és megfelelően kell kezelni őket. Profilaktikus antimikrobás szereket kell alkalmazni, az adott intézmény irányelvei szerint.

A Breyanzi-kezelés után lázas neutropeniát figyeltek meg a betegeknek (lásd 4.8 pont), amely a CRS-sel egyidejűleg is jelentkezhet. Lázas neutropenia esetén a fertőzést ki kell vizsgálni és széles spektrumú antibiotikumokkal, folyadékokkal és egyéb orvosilag indokolt szupportív terápiával kell kezelni.

### Vírus-reaktiváció

Az immunszupprimált betegeknek vírus-reaktiváció (pl. HBV, humán herpesvírus 6 [HHV-6]) fordulhat elő.

A vírus-reaktiváció következtében kialakuló tünetek komplikálhatják és késleltethetik a CAR T-sejttel összefüggő nemkívánatos események diagnosztikáját és megfelelő kezelését. Megfelelő diagnosztikai értékeléseket kell végezni ezen tünetek és a CAR T-sejttel összefüggő nemkívánatos események megkülönböztetésének elősegítése érdekében.

A B-sejtek ellen irányuló gyógyszerekkel kezelt betegeknek HBV-reaktiváció fordulhat elő, ami bizonyos esetekben fulmináns hepatitiszt, májelégtelenséget és halált okozhat. Azoknak a betegeknek, akiknek a kórtörténetében HBV-fertőzés szerepel, ajánlott profilaktikus vírusellenes szuppresszív kezelést alkalmazni a Breyanzi-kezelés alatt és után, a HBV reaktiválódásának megelőzése érdekében (lásd 5.1 pont).

### Szerológiai vizsgálat

A készítmény gyártásához szükséges sejtek levétele előtt HBV-, HCV- és HIV-szűrést kell végezni (lásd 4.2 pont).

### Elhúzódó cytopeniák

A lymphodepleciós kemoterápiát és a Breyanzi-kezelést követően a betegeknek hetekig tartó cytopenia alakulhat ki (lásd 4.8 pont). A Breyanzi alkalmazása előtt és után a vérképet monitorozni kell. Az elhúzódó cytopeniákat a klinikai irányelvek szerint kell kezelni.

### Hypogammaglobulinaemia

A Breyanzi-kezelésben részesülő betegeknél előfordulhat hypogammaglobulinaemiához vezető B-sejtes aplasia. Hypogammaglobulinaemiát nagyon gyakran figyeltek meg Breyanzi-val kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont). Az immunglobulinszinteket a kezelés után monitorozni kell, és a klinikai irányelveknek megfelelően kell kezelni, ide értve a fertőzésre vonatkozó óvintézkedéseket, az antibiotikus profilaxist és/vagy az immunglobulin-pótlást.

### Szekunder malignitások

A Breyanzi-val kezelt betegeknél szekunder malignitások alakulhatnak ki. A betegeket a szekunder malignitások szempontjából élethosszig monitorozni kell. Abban az esetben, ha T-sejt eredetű szekunder malignitás fordul elő, fel kell venni a kapcsolatot a gyártóval, akitől instrukciókat lehet kérni a a betegről elemzés céljára gyűjtendő minták levételére vonatkozóan.

### Tumorlízis-szindróma (TLS)

A CAR T-sejt-kezelést kapó betegeknél előfordulhat TLS. A TLS kockázatának minimalizálása érdekében a magas húgysavszintet vagy nagy tumorterhelést mutató betegeknél allopurinolt vagy alternatív profilaktikus kezelést kell kapniuk a Breyanzi-infúziót megelőzően. A TLS jeleit és tüneteit monitorozni kell és a klinikai irányelvek szerint kezelni.

### Túlérzékenységi reakciók

A Breyanzi-infúzió beadása során allergiás reakciók fordulhatnak elő. Súlyos túlérzékenységi reakciókat, beleértve az anafilaxiát is, a dimetil-szulfoxid okozhatja.

### Szerológiai vizsgálatokat befolyásoló zavaró hatások

A HIV vírus és a Breyanzi előállításához használt lentivírus kevés, rövid szakaszokban megegyező genetikai anyaggal (RNS) rendelkezik. Ezért néhány kereskedelmi forgalomban kapható HIV nukleinsavteszt hamis pozitív eredményt adhat olyan betegeknél, akik Breyanzi-t kaptak. A Breyanzi-kezelést kapó betegeknél nem végezhető HIV-szűrés PCR-alapú tesztekkel.

### Korábbi őssejt-transzplantáció (GVHD)

Nem javasolt, hogy allogén őssejt-transzplantáción átesett és aktív akut vagy krónikus GVHD-ban szenvedő betegek kezelést kapjanak, mert fennáll az esetleges kockázata annak, hogy a Breyanzi súlyosbítja a GVHD-t.

### Hosszú távú utánkövetés

A betegek várhatóan bekerülnek egy nyilvántartásba, ahol követni fogják őket a Breyanzi hosszú távú biztonságosságáról és hatásosságáról rendelkezésre álló ismeretek bővítése érdekében.

### Segédanyagok

Ez a gyógyszer 12,5 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g-os nátriumbevitel 0,6%-ának felnőtteknél.

Ez a készítmény 0,2 mmol (vagy 6,5 mg) káliumot tartalmaz injekciós üvegenként, amit figyelembe kell venni csökkent vesefunkció vagy kontrollált káliumszegény diéta esetén.

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek embereknél.

## Epidermalis növekedési faktor receptor elleni monoklonális antitestek (anti-EGFR mabok)

A CAR T-sejtek hosszú távú perzisztenciáját befolyásolhatja egy későbbi, anti-EGFR mabokkal végzett kezelés, de jelenleg erről nem állnak rendelkezésre klinikai adatok.

### Élő vakcinák

A Breyanzi-kezelés alatt vagy után élő vírusvakcinákkal történő immunizáció biztonságosságát nem vizsgálták. Élő vírusvakcinákkal történő oltás nem javasolt legalább 6 hétig a lymphodepléciós kemoterápia megkezdése előtt, a kezelés alatt, és amíg a kezelést követően helyre nem áll az immunrendszer.

## **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

### Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

A Breyanzi-kezelés megkezdése előtt fogamzóképes nőknél terhességi teszt használatával ellenőrizni kell, hogy fennáll-e terhesség.

Kérjük, olvassa el a fludarabin és a ciklofoszfamid alkalmazási előírását a lymphodepléciós kemoterápiában részesülő betegeknél szükséges hatékony fogamzásgátlásra vonatkozó információért.

Nem áll rendelkezésre elegendő expozíciós adat ahhoz, hogy ajánlást tegyünk a Breyanzi-val végzett kezelést követő fogamzásgátlás időtartamára vonatkozóan.

### Terhesség

A lizokabtagén maraleucel terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nem áll rendelkezésre információ. Nem végeztek állatokon reprodukciós és fejlődéstudományi vizsgálatokat annak felmérésére, hogy terhes nőnél alkalmazva okozhat-e magzatkárosodást (lásd 5.3 pont).

Nem ismert, hogy a lizokabtagén maraleucel átjut-e a magzatba. A hatásmechanizmus alapján, ha a transzdukált sejtek átjutnak a placentán, akkor magzati toxicitást okozhatnak, beleértve a B-sejtes lymphocytopeniát. Ezért a Breyanzi alkalmazása nem javasolt terhes nőknél és fogamzásgátlást nem használó fogamzóképes nőknél. A terhes nőket tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatokról. A Breyanzi-kezelés utáni terhességet meg kell beszélni a kezelőorvossal.

Megfontolandó az immunglobulinszintek és a B-sejtek vizsgálata Breyanzi-val kezelt anyák újszülött csecsemőinél.

### Szoptatás

Nem ismert, hogy a lizokabtagén maraleucel kiválasztódik-e az anyatejbe, vagy átkerül-e a szoptatott gyermekbe. A szoptató nőket tájékoztatni kell arról, hogy a szoptatott gyermek potenciális veszélynek van kitéve.

### Termékenység

A lizokabtagén maraleucel termékenységre gyakorolt hatásáról nem állnak rendelkezésre adatok.

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A Breyanzi nagymértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A neurológiai események esetleges fellépése miatt, beleértve a megváltozott mentális állapotot és a Breyanzi mellett fellépő görcsrohamokat, a Breyanzi-kezelést kapott betegeknél kerülniük kell a

nehéz vagy potenciálisan veszélyes gépek vezetését és kezelését a Breyanzi-infúziót követően legalább 8 hétig.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban előforduló mellékhatások, azok bármelyik fokozatát tekintve, a következők voltak: neutropenia (67%), anaemia (48%), CRS (39%), fáradtság (38%) és thrombocytopenia (37%).

A leggyakoribb súlyos mellékhatások a következők voltak: CRS (17%), encephalopathia (11%), nem meghatározott kórokozó által okozott fertőzés (6%), neutropenia (4%), thrombocytopenia (4%), aphasia (4%), láz (4%), bacterialis fertőző betegség (4%), delírium (4%), tremor (4%), lázas neutropenia (3%) és hypotonia (3%).

A leggyakoribb 3. vagy magasabb fokozatú mellékhatások közé tartozott a neutropenia (63%), az anaemia (35%), a thrombocytopenia (29%), a leukopenia (21%), a nem meghatározott kórokozó okozta fertőzés (9%) és a lázas neutropenia (8%).

##### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakorisági értékei relabáló vagy refrakter (R/R) nagy B-sejtes lymphomában (DLBCL, PMBCL és FL3B) szenvedő, a  $44-120 \times 10^6$  CAR+ életképes T-sejt dózistartományon belül egy adag lizokabtagén maraleucelt kapó, 314 felnőtt beteggel végzett 4 klinikai vizsgálat (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] és OUTREACH [017007]) összesített adatain alapulnak. A mellékhatások klinikai vizsgálatokból származó gyakorisági értékei a bármilyen okból bekövetkező nemkívánatos események gyakoriságán alapul, így a mellékhatást kiváltó események egy részének más oka is lehetett.

A jelentett mellékhatásokat az alábbiakban mutatjuk be. A mellékhatások a MedDRA szerinti szervrendszeri osztályozás és gyakoriság alapján kerültek felsorolásra. A mellékhatások előfordulási gyakoriságának meghatározása: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ) és nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva.

#### 3. táblázat: Breyanzi mellett azonosított gyógyszer-mellékhatások

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések <sup>a</sup>	Nagyon gyakori	Fertőzések – nem meghatározott kórokozó által okozott Bakteriális fertőző betegségek
	Gyakori	Vírusos fertőző betegségek Gombás fertőző betegségek
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Neutropenia Anaemia Thrombocytopenia Leukopenia
	Gyakori	Lázás neutropenia Lymphopenia Hypofibrinogenaemia Pancytopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Citokin-felszabadulási szindróma Hypogammaglobulinaemia
	Nem gyakori	Haemophagocytás lymphohistiocytosis
	Gyakori	Hypophosphataemia

Szervrendszer	Gyakoriság	Mellékhatások
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nem gyakori	Tumorlízis-szindróma
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori	Álmatlanság Delírium <sup>b</sup>
	Gyakori	Szorongás
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás <sup>c</sup> Encephalopathia <sup>d</sup> Szédülés <sup>e</sup> Remegés <sup>f</sup>
	Gyakori	Aphasia <sup>g</sup> Perifériás neuropathia <sup>h</sup> Látászavar <sup>i</sup> Ataxia <sup>j</sup> Ízérzészavar <sup>k</sup> Cerebellaris szindróma <sup>l</sup> Cerebrovascularis zavar <sup>m</sup> Görcsroham <sup>n</sup>
	Nem gyakori	Facialis paresis Agyoedema
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nagyon gyakori	Tachycardia
	Gyakori	Arrhythmia <sup>o</sup> Cardiomyopathia
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypotonia Hypertonia
	Gyakori	Thrombosis <sup>p</sup>
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Köhögés Dyspnoe <sup>q</sup>
	Gyakori	Pleuralis folyadékgyülem Hypoxia Tüdőödéma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hányinger Székrekedés Hasmenés Hasi fájdalom Hányás
	Gyakori	Emésztőrendszeri vérzés <sup>r</sup>
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Kiütés
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Akut vesekárosodás <sup>s</sup>
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Fáradtság Láz Ödéma <sup>t</sup>
	Gyakori	Hidegrázás
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori	Infúzióval kapcsolatos reakció

<sup>a</sup> A fertőző betegségeket és parazitafertőzéseket a MedDRA magas szintű csoportos kifejezései szerint csoportosították.

<sup>b</sup> A delírium magában foglalja az izgatottságot, a delíriumot, a téveszmét, a dezorientációt, a hallucinációt, a vizuális hallucinációt, az ingerlékenységet és a nyugtalanságot.

<sup>c</sup> A fejfájás magában foglalja a fejfájást, a migrént, az orrmelléküreg eredetű fejfájást.

<sup>d</sup> Az encephalopathia magában foglalja az amnesiát, a kognitív rendellenességet, a zavart állapotot, a deperszonalizációs/derealizációs zavart, a beszűkült tudatállapotot, a figyelemzavart, az encephalopathiát, az érzelmi

- sivárságot, a letargiát, a leukoencephalopathiát, az eszméletvesztést, a memóriakárosodást, a mentális károsodást, a mentális állapotváltozásokat, a paranoiát, az aluszékonyságot, a stuport.
- <sup>e</sup> A szédülés magában foglalja a szédülést, a presyncopét, a syncopét.
- <sup>f</sup> A tremor magában foglalja az esszenciális tremort, az intenciós tremort, a nyugalmi tremort, a tremort.
- <sup>g</sup> Az aphasia magában foglalja az aphasiát, a zavaros beszédet, a dysarthriát, a dysphoniát, a lassú beszédet.
- <sup>h</sup> A perifériás neuropathia magába foglalja a hyperaesthesiát, a hypaesthesiát, a hyporeflexiát, a perifériás neuropathiát, a paraesthesiát, a perifériás motoros neuropathiát, a perifériás szenzoros neuropathiát, az érzékkiesést.
- <sup>i</sup> A látászavar magában foglalja a vakságot, az egyoldali vakságot, a tekintésbénulást, a mydriasiszt, a nystagmust, a homályos látást, a látótérdefektust, a látáskárosodást.
- <sup>j</sup> Az ataxia magában foglalja az ataxiát, a járászavart.
- <sup>k</sup> Az ízézés zavara magában foglalja a dysgeusiát, az ízézés zavarát.
- <sup>l</sup> A cerebellaris szindróma magában foglalja az egyensúlyzavart, a dysdiadochokinesist, a dyskinesiát, a dysmetriát, a károsodott kéz-szem koordinációt.
- <sup>m</sup> A cerebrovascularis zavar magába foglalja az agyi infarktust, az agyi vénás trombózist, az intracranialis vérzést, a tranzienis ischaemiás attackot
- <sup>n</sup> A görcsroham magában foglalja a görcsrohamot, a status epilepticust
- <sup>o</sup> Az arrhythmia magában foglalja az arrhythmiát, a pitvarfibrillatiót, a teljes atrioventricularis blokkot, a másodfokú atrioventricularis blokkot, a supraventricularis tachycardiát, a kamrai tachycardiát
- <sup>p</sup> A thrombosis magában foglalja a mélyvénás thrombosiszt, az emboliát, a tüdőemboliát, a thrombosiszt, a vena cava thrombosiszt, a végtagi vénás thrombosiszt
- <sup>q</sup> A dyspnoe magában foglalja az akut légzési elégtelenséget, a dyspnoét, a fizikai terhelés okozta dyspnoét, a légzési elégtelenséget.
- <sup>r</sup> A gastrointestinalis vérzés magában foglalja a gyomorfekélyvérzést, a gastrointestinalis vérzést, a haematochesist, a melaenát, a rectalis vérzést, a felső gastrointestinalis vérzést
- <sup>s</sup> Az akut vesekárosodás magában foglalja az akut vesekárosodást, az emelkedett kreatininszintet a vérben, a csökkent glomerularis filtrációs rátát, a veseelégtelenséget, a vesekárosodást, a vese károsodását
- <sup>t</sup> Az oedema magában foglalja a generalizált oedemát, a lokalizált oedemát, az oedemát, a genitális oedemát, a perifériás oedemát, a perifériás duzzanatot, a scrotumoedemát, a duzzanatot.

### Kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Citokin-felszabadulási szindróma*

A CRS a betegek 39%-ánál fordult elő, 3%-uknál a CRS 3. vagy 4. fokozatú volt (súlyos vagy életveszélyes). Halálos kimenetelű esemény nem fordult elő. Azok közül a betegek közül, akik meghaltak, miután megkapták a Breyanzi-t, 4 betegnél a halál időpontjában CRS állt fenn. A CRS kialakulásáig eltelt medián idő 5 nap volt (tartomány: 1-14 nap), és az időtartam mediánja is 5 nap (tartomány: 1-17 nap) volt.

A CRS leggyakoribb megnyilvánulásai közé tartozott a láz (37%), a hypotonia (18%), a tachycardia (13%), a hidegrázás (10%) és a hypoxia (9%). A monitorozásra és kezelésre vonatkozó útmutatásért lásd a 4.4 pontot.

Klinikai vizsgálatokban 314 beteg közül 57-en (18%) kaptak tocilizumabot és/vagy kortikoszteroidot CRS miatt a Breyanzi-infúzió beadását követően. Harminchárom (11%) beteg csak tocilizumabot kapott, 21-en (7%) tocilizumabot és egy kortikoszteroidot, 3-an (1%) pedig csak kortikoszteroidot kaptak.

#### *Neurológiai mellékhatások*

A vizsgáló által értékelt, CAR T-sejthez köthető neurológiai toxicitás a Breyanzi-t kapó betegek 26%-ánál fordult elő, köztük 3. vagy 4. fokozatú események (halálos kimenetelű esemény nélkül), a betegek 10%-ánál. Az első esemény bekövetkezéséig eltelt medián idő 9 nap volt (tartomány: 1-66 nap). A neurológiai toxicitások 99%-a a Breyanzi-infúziót követő első 8 héten belül következett be. A neurológiai toxicitások medián időtartama 10 nap volt (tartomány: 1-84 nap).

A leggyakrabban előforduló neurotoxicitás az encephalopathia (17%), a tremor (10%), az aphasia (9%), a delírium (6%), az ataxia (4%), a szédülés (3%) és a fejfájás (3%) volt. A Breyanzi-val kezelt betegeknél görcsrohamok (1%) és agyoedema (0,3%) is előfordult. A monitorozásra és a neurológiai toxicitások kezelésre vonatkozó útmutatásért lásd a 4.4 pontot.

#### *Lázás neutropenia és fertőzések*

Lázás neutropeniát a betegek 9%-ánál figyelték meg a Breyanzi beadása után. Fertőzés (bármilyen fokozatú) a betegek 39%-ánál fordult elő. A betegek 12%-ánál 3. vagy magasabb fokozatú fertőzések

fordultak elő. Hármas vagy magasabb fokozatú, meghatározatlan kórokozó által kiváltott fertőzések a betegek 9%-ánál, bakteriális fertőzések a betegek 4%-ánál, gombás fertőzések a betegek 1%-ánál és vírusos fertőzések a betegek 0,6%-ánál fordultak elő.

Opportunista fertőzéseket (bármilyen fokozatú) a Breyanzi-val kezelt 314 beteg 4%-ánál figyeltek meg az összesített DLBCL vizsgálatokban, 3-as vagy magasabb fokozatú oportunist fertőzések a betegek 2%-ánál fordultak elő.

Az összesített DLBCL klinikai vizsgálatokban a Breyanzi-val kezelt 314 beteg közül négynél jelentettek halálos kimenetelű fertőzést. Ezek közül egyről számoltak be halálos kimenetelű oportunist fertőzésként. A monitorozásra és kezelésre vonatkozó útmutatásért lásd a 4.4 pontot.

#### *Elhúzódo cytopeniák*

A Breyanzi beadása utáni 29. napon fennálló 3-as vagy magasabb fokozatú cytopenia a betegek 39%-ánál fordult elő, köztük thrombocytopenia (31%), neutropenia (20%) és anaemia (6%). A monitorozásra és kezelésre vonatkozó útmutatásért lásd a 4.4 pontot.

A TRANSCEND és a TRANSCEND WORLD (1. kohorsz és 3. kohorsz) vizsgálatban kezelt mind a 275 beteg közül, akiknél a 29. napon a laboratóriumi vizsgálat 3-4. fokú thrombocytopeniát (n = 88) vagy 3-4. fokú neutropeniát (n = 60) vagy 3-4. fokú anaemiát (n = 18) mutatott ki, és akiknél a cytopeniára vonatkozóan rendelkezésre álltak utánkötési laboratóriumi eredmények, az eltérések rendeződéséig (2. vagy alacsonyabb fokozatra rendeződő cytopenia) eltelt medián idő (min; max) napokban kifejezve a következő volt: thrombocytopenia 41 nap (5; 328); neutropenia 29 nap (2; 336); és anaemia 33 nap (3; 150).

#### *Hypogammaglobulinaemia*

Hypogammaglobulinaemia a betegek 12%-ánál fordult elő. A monitorozásra és kezelésre vonatkozó útmutatásért lásd a 4.4 pontot.

#### Immunogenitás

A Breyanzi gyógyszerellenes antitestek termelődését válthatja ki. A TRANSCEND és a TRANSCEND WORLD vizsgálatban a Breyanzi humorális immunogenitását mérték az anti-CAR antitestek alkalmazás előtt és után történő meghatározásával. Az összesített vizsgálatokban előzetesen jelen lévő terápiaellenes antitesteket (ATA-k) a betegek 9%-ánál (309 közül 29-nél), a kezelés által indukált vagy fokozott ATA ellenanyagokat pedig a betegek 15%-ánál (46/304) mutattak ki. Az ATA státusz és a hatásosság, biztonságosság vagy farmakokinetika közti kapcsolat nem volt meggyőző az ATA-t mutató betegek korlátozott száma miatt.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túlادagolás**

A Breyanzi túlادagolására vonatkozóan klinikai vizsgálatokból származó adat nem áll rendelkezésre.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: még nincs meghatározva



## Hatásmechanizmus

A Breyanzi egy CD19-et célzó genetikailag módosított autológ sejtes immunterápia, amelyet meghatározott összetételben alkalmaznak a CD8+ és CD4+ T-sejt dózisok variabilitásának csökkentésére. A CAR egy rágcső eredetű FMC63 monoklonális antitestből származó egyláncú variábilis fragmentumból (single chain variable fragment scFv), IgG4 kapocsrégióból, CD28 transzmembrán doménből, 4-1BB (CD137) kostimulációs doménből és egy CD3-zéta aktivációs doménből áll. A CD3 zéta jeladás kritikus fontosságú a T-sejt-aktiválás és daganatellenes aktivitás elindításához, a 4-1BB (CD137) jeladás pedig fokozza a Breyanzi expanzióját és perzisztenciáját (lásd még 5.2 pont).

A daganatos és a normál B-sejtek sejtfelszínén expresszáldott CD19-hez kötődő CAR elindítja a CAR T-sejtek aktivációját és proliferációját, a proinflammatorikus citokinek felszabadulását és a célsejtek citotoxikus elpusztítását.

## Klinikai hatásosság és biztonságosság

### *TRANSCEND*

A Breyanzi daganatellenes aktivitását és biztonságosságát egy nyílt elrendezésű, multicentrikus, egykaros, TRANSCEND (017001) elnevezésű klinikai vizsgálatban értékelték relabáló vagy refrakter (R/R), agresszív B-sejtes non-Hodgkin lymphomában (NHL) szenvedő betegeknél. A vizsgálatba 18 éves vagy annál idősebb, a WHO 2008-as osztályozása szerinti R/R DLBCL k.m.n. (külön meg nem nevezett) betegségben szenvedő, ideértve az indolens lymphomából eredő (follicularis lymphomából, marginális zóna lymphomából, krónikus lymphocytás leukaemiából/kissejtes lymphocytás leukaemiából, Waldenström-makroglobulinaemiából vagy más formákból átalakuló) és a magas malignitású B-sejtes lymphomából eredő DLBCL-ben szenvedő betegeket, valamint primér mediastinalis nagy B-sejtes lymphomában (PMBCL) vagy 3.B fokozatú follicularis lymphomában (FL3B) szenvedő, legalább 2 vonalbeli kezelésben vagy autológ hemopoetikus őssejt-transzplantációban részesült betegeket vontak be. Más DLBCL altípusban szenvedő betegeket nem vontak be a vizsgálatba és az előny-kockázat arányt sem állapították meg. A vizsgálatba < 2 Eastern Cooperative Group (ECOG) teljesítménystátuszú, korábbi autológ és/vagy allogén hemopoetikus őssejt-transzplantáción (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) átesett és másodlagos KIR lymphoma érintettségű betegeket vontak be. Azok a betegek, akik korábbi CD19-et célzó terápiát kaptak, alkalmasak voltak, amennyiben a CD19-pozitivitást a CD19-et célzó terápia után bármikor igazolták tumorbiopsziával. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek a kreatinin clearance-e kevesebb, mint 30 ml/perc, az alanin-aminotranszferáz szintje a normál érték felső határának > 5-szöröse vagy a kamrai ejekciós frakciója < 40% volt.

A vérszámok tekintetében nem volt minimális követelmény. A betegek alkalmasak voltak a beválasztásra, ha a vizsgáló értékelése szerint megfelelő csontvelőfunkcióval rendelkeztek a lymphodeplációs kemoterápiához. A kiindulási demográfiai és betegséggel kapcsolatos jellemzők a 4. táblázatban vannak feltüntetve.

A kezelés 3 napig alkalmazott lymphodeplációs kemoterápiából, 30 mg/m<sup>2</sup>/nap fludarabin és 300 mg/m<sup>2</sup>/nap ciklofoszamid, majd 2-7 nappal később alkalmazott Breyanzi-ból állt. A 44–120 × 10<sup>6</sup> CAR+ életképes T-sejttel kezelt betegek körében a Breyanzi medián dózisa 87 × 10<sup>6</sup> CAR+ életképes T-sejt volt.

A betegség kontrollálására alkalmazott daganatellenes terápia (áthidaló kezelés) megengedett volt az apheresis és a lymphodepláció között. A Breyanzi-val kezelt 229 beteg 60%-a kapott betegségkontroll céljából daganatellenes terápiát; az áthidaló kezelés típusát és időtartamát a vizsgálóorvos ítélte meg.

A leukaferesistől a készítmény elérhetőségéig eltelt idő mediánja 24 nap volt (tartomány: 17–51 nap). Emellett a leukaferesistől az infúzióig eltelt idő mediánja 38,5 nap volt (tartomány: 27–156 nap).

A leukaferesisen áteső 298 beteg közül, akiknek a Breyanzi-t a 44–120 × 10<sup>6</sup> CAR+ életképes T-sejt dózistartományban gyártották, 229-en megkapták a Breyanzi-t, 69-en pedig nem. A 69 beteg közül

27 esetben gyártási hibáról volt szó, ideértve 2 beteget, akik nem kaptak Breyanzi-t, és 25 olyan beteget, akiket olyan vizsgálati készítménnyel kezeltek, amely nem felelt meg a felszabadítás követelményeinek. Negyvenkét további beteget nem kezeltek Breyanzi-val, aminek a leggyakoribb oka a halál (0 = 29) vagy a betegség szövődménye (n = 6) volt.

A hatásosság szempontjából értékelhető betegek száma 216 volt (hatásossági csoport). Tizenhárom beteg nem volt értékelhető a hatásosság szempontjából, ideértve 10 olyan beteget, akiknek kiinduláskor nem volt pozitronemissziós tomográfiával kimutatható (PET+) betegsége, vagy a Független Ellenőrző Bizottság (Independent Review Committee, IRC) PET+ betegséget igazolt a betegségkontroll érdekében végzett daganatellenes terápiát követően, illetve 3 olyan beteget, akik más okból nem voltak értékelhetők.

A 4. táblázat összefoglalja a TRANSCEND vizsgálat kiindulási beteg- és betegségjellemzőit.

#### 4. táblázat: Kiindulási demográfiai/betegségjellemzők a TRANSCEND vizsgálatban

Jellemző	Összes, leukaferesisen átesett (N = 298)	Breyanzi-val kezelt (N = 229)
Medián életkor, év (tartomány)	62,0 (18–82)	62,0 (18–82)
≥ 65 év, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 év, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Nem, n (%)		
Férfi	197 (66,1)	153 (66,8)
Nő	101 (33,9)	76 (33,2)
Előzetes HSCT, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Autológ HSCT	100 (33,6)	84 (36,7)
Allogén HSCT	11 (3,7)	8 (3,5)
ECOG teljesítménystátusz	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 0-1, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
ECOG 2, n (%)		
Betegség szövettani altípusa, n (%)		
DLBCL, k.m.n.	142 (47,7)	117 (51,1)
Indolens lymphomából átalakult DLBCL	87 (29,2)	60 (26,2)
Magas malignitású B-sejtes lymphoma <sup>a</sup>	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Előzetes kezelések medián száma (tartomány)	3 (1–12)	3 (1–8)
Kemorefrakter <sup>b</sup> , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Refrakter <sup>c</sup> , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Relabáló <sup>d</sup> , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Másodlagos KIR lymphoma a Breyanzi-infúzió idején, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Előzetes kezelések során CR-t soha el nem érők, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

<sup>a</sup> MYC és BCL2 és/vagy BCL6 átrendeződések DLBCL szövettannal.

<sup>b</sup> A kemorefrakter betegség meghatározása: a legutolsó, kemoterápiát tartalmazó kezelési protokoll ellenére a betegség stabil vagy progresszív vagy < 12 hónappal az autológ őssejt-transzplantációt követően relabált.

<sup>c</sup> Az állapotot akkor nevezték refrakternek, ha a beteg a komplett válasznál kevesebbet ért el a legutolsó előzetes kezelés hatására.

<sup>d</sup> Az állapotot akkor nevezték relabálóknak, ha a beteg komplett választ ért el a legutolsó előzetes kezelés hatására.

A hatásosságot az elsődleges végpont, az összesített válaszarány (overall response rate, ORR) és a másodlagos végpontok, nevezetesen a komplett válasz aránya, a Független Ellenőrző Bizottság által meghatározott válaszütdőtartam (duration of response, DOR) alapján értékelték (5. táblázat és 1. ábra). A vizsgálat alatti medián utánkövetési idő 19,9 hónap (tartomány: 0,2–45,2 hónap) volt.

**1. táblázat: TRANSCEND vizsgálat: Válaszarány, a válasz időtartama (IRC értékelése alapján)**

	<b>Összes leukaferesisen átesett (N = 298)</b>	<b>Hatásossági csoport (N = 216)</b>
<b>Összesített válaszarány<sup>a</sup>, n (%)</b> [95%-os CI]	179 (60,1) [54,3; 65,7]	157 (72,7) [66,2; 78,5]
<b>Komplett válasz, n (%)</b> [95%-os CI]	128 (43,0) [37,3; 48,8]	115 (53,2) [46,4; 60,0]
<b>Részleges válasz, n (%)</b> [95%-os CI]	51 (17,1) [13,0%; 21,9]	42 (19,4) [14,4; 25,4]
<b>A válasz időtartama (DOR)<sup>a,b</sup> (hónap)</b>	n = 179	n = 157
Medián érték	16,8	20,2
[95%-os CI] <sup>c</sup>	[8,0; NR]	[8,2; NR]
Tartomány	0,0; 27,4	0,0; 27,4
<b>DOR, ha a legjobb válasz CR<sup>a,b</sup> (hónap)</b>	n = 128	n = 115
Medián érték	26,1	26,1
[95%-os CI] <sup>c</sup>	[23,1; NR]	[23,1; NR]
Tartomány	0,0; 27,4	0,0; 27,4

CI = konfidenciaintervallum; CR (complete response) = komplett válasz; IRC (Independent Review Committee) = Független Ellenőrző Bizottság; KM = Kaplan–Meier; NR (not reached) = nem sikerült elérni

<sup>a</sup> A Lugano 2014 kritériumok szerint, az IRC által meghatározva.

<sup>b</sup> A daganatellenes kezelés elkezdése után bekövetkezett halált eseménynek tekintették.

<sup>c</sup> A 2 oldalú 95%-os CI-k kiszámításához a KM-féle módszert alkalmazták.

<sup>+</sup> Folyamatban.

A válaszig (komplett válasz [CR] vagy részleges válasz [PR]) eltelt medián idő 1,0 hónap volt (tartomány: 0,7–8,9 hónap). A komplett válaszig (CR) eltelt medián idő 1,0 hónap volt (tartomány: 0,8–12,5 hónap). A válaszütdő hosszabb volt a CR-t elérő betegeknél azokkal a betegekkal szemben, akiknél a PR volt a legjobb válasz.

A TRANSCEND vizsgálatban 6, másodlagos KIR lymphomában szenvedő beteget kezeltek és voltak értékelhetők a hatásosság tekintetében. A hat beteg közül hárman értek el CR-t. Három beteg közül 2-nél 23 hónapos tartós remisszió alakult ki, amely továbbra is fennállt a vizsgálat befejezésekor. A másodlagos KIR lymphomában szenvedő betegek biztonságossági profilja hasonló volt az általános populációban megfigyelt profilhoz.

A hatásossági csoportban a PMBCL-es betegek ORR eredménye 79% (14 közül 11 beteg), az FL3B-s betegeké pedig 100% (4 közül 4 beteg) volt. A CR arány a PMBCL alcsoportban 50%, az FL3B-s betegeknél pedig 100% volt. A biztonságossági profil hasonló volt ezen altípusok esetében.

A hatásossági csoportban az ORR eredmény a korábbi FL indolens lymphomából, a marginális sejtes lymphomából (MZL), a krónikus lymphocytás leukaemiából/kissejtes lymphocytás lymphomából (CLL/SLL) és a Waldenström-makroglobulinaemiából (WM) átalakuló (t) DLBCL betegek körében rendre 86% (38/44 beteg), 43% (3/7 beteg), 50% (2/4 beteg) és 50% (1/2 beteg) volt. A CR arány 61,4% volt a tFL, 29% a tMZL, 25% a tCLL/SLL (Richter-szindróma) és 0% a WM esetén. A biztonságossági profil hasonló volt ezen altípusok esetében. Tartós remissziót (vagyis DOR ≥ 12 hónap) tFL-ben és tMZL-ben szenvedő betegeknél figyeltek meg, azonban nagyon korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre tCLL/SLL betegeknél (4 beteg) és tWM betegeknél (2 beteg) esetében, akiknél rendre 2, illetve 5,3 hónapos maximális DOR-t figyeltek meg. A biztonságossági profil hasonló volt ezen altípusok esetében.

A Breyanzi klinikai vizsgálataiban a TRANSCEND vizsgálatban részt vevő 229 beteg közül 89 (39%) 65 éves vagy idősebb volt, 19-en (8%) pedig 75 évesek vagy idősebbek voltak. Ezeknél a betegeknél a fiatalabb betegekhöz viszonyítva hasonló volt a Breyanzi biztonságossága vagy hatásossága.

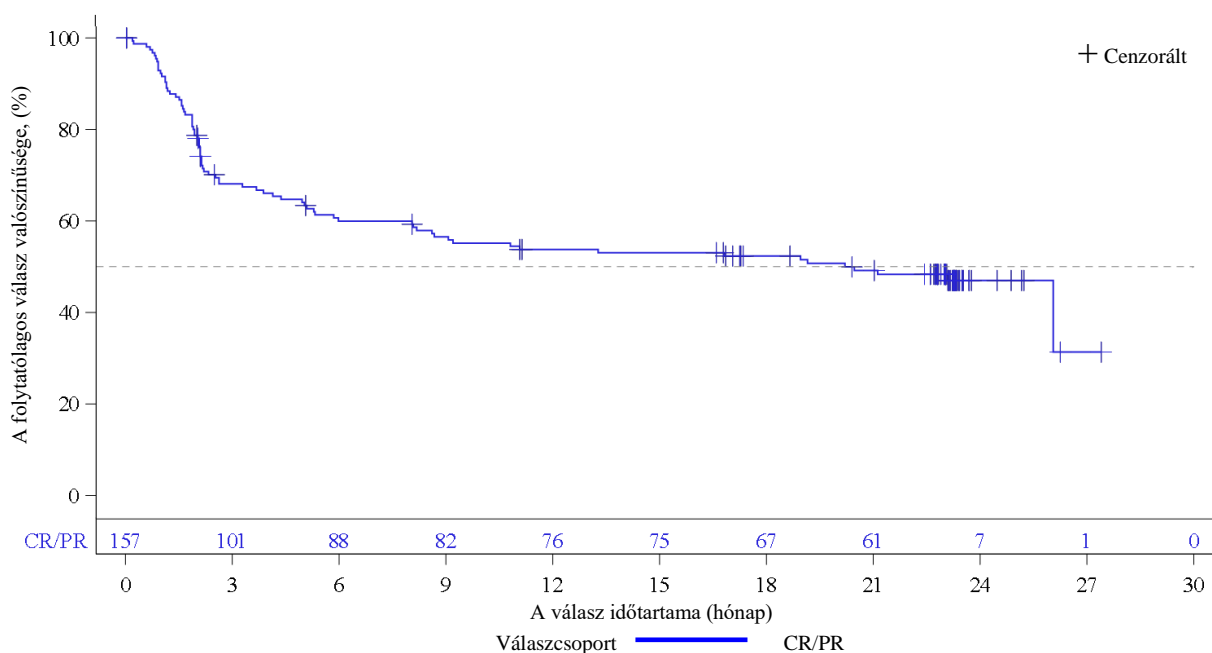
Tizenegy beteg kapott korábban CD-19-et célzó terápiát, és ért el az általános populációhoz hasonló hatásossági és biztonságossági kimenetelt. Valamennyi betegnél volt CD19 expresszió a Breyanzi-infúziót megelőzően.

Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a Breyanzi alkalmazásával kapcsolatban az aferesis előtt 2 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítménystátuszú betegek körében (4 beteg), és korábbi allogén HSCT esetén (8 beteg).

A 229, Breyanzi-val kezelt beteg közül a betegek többsége (n = 209) a Breyanzi-t a javasolt 0,8:1,2 CD4:CD8 arány tartományon belül kapta. Korlátozott tapasztalat áll rendelkezésre a Breyanzi ezen CD4:CD8 arány tartományon kívüli alkalmazásáról (n = 19 1,2 fölött, n = 1 0,8 alatt), ami ezért korlátozza az adatok értelmezését ebben az alcsoportban.

A CR-t elérő 115 beteg közül 82-nél (71%) a remisszió legalább 6 hónapig, 72-nél (63%) pedig legalább 12 hónapig tartott.

**1. ábra: A válasz időtartama a részpondereknél a legjobb általános válasz IRC szerinti értékelésének megfelelően – TRANSCEND, hatásossági csoport**



CR = komplett válasz; PR = részleges válasz.

A daganatellenes kezelés elkezdése után bekövetkezett halált eseménynek tekintették

Tizenegy olyan beteget, akinek a kórelőzményében hepatitis B vagy hepatitis C szerepelt, Breyanzi-val kezelték a hepatitis újraaktivációja nélkül, a klinikai irányelvek szerinti antivirális szuppressziós kezelés alkalmazása mellett (lásd 4.4 pont).

**TRANSCEND WORLD**

A TRANSCEND WORLD egy folyamatban lévő egykaros, multicentrikus, II. fázisú vizsgálat. A vizsgálat 1. kohorszának célja, hogy klinikai tapasztalatokat szerezzen Európában a Breyanzi-val az R/R DLBCL-ként (DLBCL k.m.n. [*de novo*], átalakult FL) meghatározott 3L+ nagy B-sejtes lymphómában, MYC és BCL2 és/vagy BCL6 átrendeződéses DLBCL szövettanú magas malignitású B-sejtes lymphómában és a WHO 2016-os osztályozása szerint FL3B-ben szenvedő felnőtt betegek

kezelésében. Kizárták azokat a betegeket, akik korábban CD19-et célzó terápiát kaptak. A kiindulási demográfiai és betegséggel kapcsolatos jellemzők a 6. táblázatban vannak feltüntetve.

**6. táblázat: Kiindulási demográfiai és betegséggel kapcsolatos jellemzők – TRANSCEND WORLD vizsgálat (1. kohorsz)**

Jellemző	Leukaferesisen átesett összes beteg (N = 45)	Breyanzi-val kezelt (N = 36)
Medián életkor, év (tartomány)	64,0 (26–73)	61,5 (26,0–72,0)
≥ 65 év, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 év, n (%)	0	0
Nem, n (%)		
Férfi	30 (66,7)	25 (69,4)
Nő	15 (33,3)	11 (30,6)
Előzetes HSCT, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
Autológ HSCT	14 (31,1)	12 (33,3)
Allogén HSCT	0	0
ECOG teljesítménystátusz (a szűréskor)	26 (57,8)	19 (52,8)
ECOG 0–1, n (%)	18 (40,0)	16 (44,4)
ECOG 2, n (%)	1 (2,2)	1 (2,8)
Betegség szövettani altípusa, n (%)		
DLBCL, k.m.n.	36 (80,01)	31 (86,1)
Magas malignitású B-sejtes lymphoma <sup>a</sup>	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Kemorefrakter <sup>b</sup> , n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
Refrakter <sup>c</sup> , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Relabáló <sup>d</sup> , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

<sup>a</sup> MYC és BCL2 és/vagy BCL6 átrendeződések DLBCL szövettannal.

<sup>b</sup> A kemorefrakter betegség meghatározása: a legutolsó, kemoterápiát tartalmazó kezelési protokoll ellenére a betegség stabil vagy progresszív vagy < 12 hónappal az autológ őssejt-transzplantációt követően relabált.

<sup>c</sup> Az állapotot akkor nevezték refrakternek, ha a beteg a komplett válasznál kevesebbet ért el a legutolsó előzetes kezelés hatására.

<sup>d</sup> Az állapotot akkor nevezték relabálónak, ha a beteg komplett választ ért el a legutolsó előzetes kezelés hatására.

A legutóbbi adatlezárás időpontjában (2021. január 4.) az 1. kohorsz 45 betege esett át leukaferesisen és 36 beteget kezeltek Breyanzi-val 11,6 hónapos medián utánkövetési idővel. A leukaferesistől a készítmény elérhetőségéig eltelt idő mediánja 29 nap volt (tartomány: 24–38 nap). A Breyanzi-val kezelt csoportban az ORR 61,1% (95%-os CI: 43,5-76,9), a CR aránya pedig 33,3% (95%-os CI: 18,6-51,0). A betegségteher és a kiindulási demográfiai adatok előrehaladott, agresszív betegségjellemzőkre utaltak. A Breyanzi biztonságossági profilja összhangban volt az általános biztonságossági populáció összesített adataival. A lizokabtagén maraleucellel kapcsolatos nemkívánatos gyógyszer mellékhatásokat lásd a 4.8 pontban.

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Breyanzi vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően az érett

B-sejtes neoplasmák kezelésében a legalább 6 kg testtömegű gyermekgyógyászati betegek esetében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A TRANSCEND vizsgálatban az infúziót követően a Breyanzi kezdeti kiterjedést mutatott, amit biexponenciális csökkenés követett. A maximális kiterjedés medián ideje a perifériás vérben 11 nappal az első infúzió után következett be. A Breyanzi legfeljebb 2 évig maradt fenn a perifériás vérben.

A reszpondereknél (N = 150) a medián  $C_{max}$  2,85-szor magasabb volt, mint a nonreszponderek (N = 45) esetében (33 766,0 vs 11 846,0 kópia/ $\mu$ g). A reszpondereknél a medián  $AUC_{0-28nap}$  2,22-szor magasabb volt, mint a nonreszponderek esetében (257 769,0 vs 116 237,3 nap  $\times$  kópia/ $\mu$ g).

A 65 évesnél fiatalabb betegeknél (N = 145) a medián  $C_{max}$  2,93-szor, a medián  $AUC_{0-28nap}$  pedig 2,35-szor magasabb volt, mint a  $\geq 65$  éves betegek esetében (N = 102, ideértve 77, 65–74 éves, 24, 75-84 éves és 1,  $\geq 85$  éves beteget). A nem és a testtömeg nem mutatott egyértelmű összefüggést a  $C_{max}$  és  $AUC_{0-28nap}$  értékekkel.

## 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Nem végeztek genotoxicitási vizsgálatokat és karcinogenitási vizsgálatokat.

Az egészséges donoroktól és betegektől származó anyagokon végzett *in vitro* expansziós vizsgálatok nem nyújtottak bizonyítékot az átalakulásra és/vagy az immortalizációra, és nem mutattak ki preferenciális integrációt az érintett gének közelében a Breyanzi T-sejtekben.

A készítmény természetéből adódóan nem végeztek nem klinikai vizsgálatokat a termékenységgel, a reprodukcióval és a fejlődéssel kapcsolatban.

# 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

## 6.1 Segédanyagok felsorolása

Cryostor CS10  
nátrium-klorid  
nátrium-glükonát  
nátrium-acetát-trihidrát  
kálium-klorid  
magnézium-klorid  
humán albumin  
N-acetil-DL-triptofán  
kaprilsav  
injekcióhoz való víz

## 6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

## 6.3 Felhasználhatósági időtartam

Felbontatlan injekciós üveg folyékony nitrogén gőzfázisában tárolva

13 hónap.

## Kiolvasztás után

A készítményt kiolvasztás után azonnal be kell adni. A felhasználás alatti tárolási idő nem haladhatja meg a 2 órát, szobahőmérsékleten (15 °C – 25 °C) való tárolás esetén.

Ne fagyassza le újra!

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

A Breyanzi folyékony nitrogén gőzfázisában ( $\leq -130$  °C) fagyasztva tárolandó és szállítandó, és mindaddig fagyasztva kell tartani, amíg a beteg készen nem áll a kezelésre, annak biztosítása érdekében, hogy életképes sejtek álljanak rendelkezésre a betegnek történő beadáshoz. Kiolvasztás után ne fagyassza le újra.

A gyógyszer kiolvasztás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

A Breyanzi-t ciklikus olefin kopolimerből készült kriogén injekciós üvegekben szállítják. Az 5 ml-es injekciós üvegek mindegyike 4,6 ml sejtdiszperziót tartalmaz.

A CAR+ életképes T-sejtek (CD8+ sejtkomponens vagy CD4+ sejtkomponens) komponensenként legfeljebb 4 injekciós üveget tartalmazó külön dobozokba vannak csomagolva, a mélyhűtött készítmény CAR+ életképes T-sejt koncentrációjától függően.

A CD8+ sejtkomponens és CD4+ sejtkomponens tartalmazó dobozok egy közös dobozba vannak csomagolva.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

#### A gyógyszer kezelése vagy beadása előtti óvintézkedések

- A Breyanzi a kezelőközponton belül zárt, törésálló, szivárgásbiztos tartályokban szállítandó.
- Ez a gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz. A Breyanzi-val dolgozó egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyűt, védőöltözetet és védőszemüveget kell viselniük) a fertőző betegségek esetleges átvitelének megelőzése érdekében.

#### Előkészítés alkalmazás előtt

##### *Az injekciós üvegek kiolvasztása előtt*

- Ellenőrizze, hogy a beteg személyazonossága megegyezik-e a szállítódobozon található betegazonosító adatokkal.
- A Breyanzi külön CD8+ és CD4+ sejtkomponensek formájában előállított CAR+ életképes T-sejtekből áll. Minden sejtkomponenshez külön felszabadítási bizonylat van (release for infusion certificate, RfIC). Olvassa el a (szállítódoboz belsejére ragasztott) RfIC bizonylaton, hogy hány fecskendőre lesz szüksége, és milyen mennyiséget kell beadnia a CD8+ és a CD4+ sejtkomponensekből (a fecskendőcímkék az RfIC bizonylathoz vannak mellékelve).
- Előzetesen ellenőrizze az infúzió beadásának idejét, és időzítse a Breyanzi kiolvasztásának kezdő időpontját úgy, hogy a készítmény rendelkezésre álljon az infúzióhoz, amikor a beteg készen áll.

**Megjegyzés:** Miután a CAR+ életképes T-sejteket (CD8+ sejtkomponens és CD4+ sejtkomponens) tartalmazó injekciós üvegeket kiveszik a mélyhűtőből, teljesen ki kell azokat olvasztani, és a sejteket 2 órán belül be kell adni.

#### Az injekciós üvegek kiolvasztása

- Ellenőrizze, hogy a beteg személyazonossága megegyezik-e a külső dobozon és az infúzió felszabadítási bizonylatán (RfIC) szereplő betegazonosító adatokkal.
- Vegye ki a CD8+ sejt-komponenst tartalmazó dobozt és a CD4+ sejt-komponenst tartalmazó dobozt a külső dobozból.
- Nyissa fel ezeket a belső dobozokat, és vizsgálja meg, hogy az injekciós üveg(ek) nem sérült(ek)-e meg. Ha az injekciós üvegek megsérültek, lépjen kapcsolatba a vállalattal.
- Óvatosan vegye ki az injekciós üvegeket a dobozból, helyezze az injekciós üvegeket egy ütőcsillapító alátételre, és olvassa ki szobahőmérsékleten. Az összes injekciós üveget egyszerre olvassa ki. **Ügyeljen arra, hogy a CD8+ és CD4+ sejt-komponenseket elkülönítve tartsa.**

#### A dózis előkészítése

- Az egyes komponensek CAR+ életképes T-sejtjeinek koncentrációja alapján előfordulhat, hogy egy dózishoz egynél több CD8+, illetve CD4+ sejt-komponenst tartalmazó injekciós üvegre lesz szükség. Külön fecskendőket kell előkészíteni minden egyes CD8+ és CD4+ sejt-komponenst tartalmazó injekciós üveghez, ami érkezett.

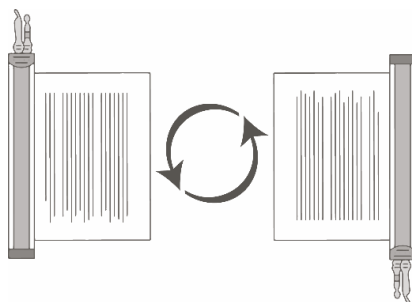
#### **Megjegyzés: A felszívandó és infundálandó mennyiség eltérő lehet az egyes komponensek esetében.**

- Egy 5 ml-es injekciós üveg összesen 4,6 ml felszívható mennyiségű CD8+ vagy CD4+ T-sejt-komponenst tartalmaz. Az egyes komponensekre vonatkozó felszabadítási bizonylaton (RfIC) fel van tüntetve az egyes fecskendőbe felszívandó sejtek térfogata (ml). Az egyes injekciós üvegek esetében használja a lehető legkisebb Luer-lock végű fecskendőt (1 ml–5 ml), ami alkalmas megadott mennyiség felszívásához. Ne használjon 5 ml-es fecskendőt 3 ml-nél kisebb térfogat felszívásához.
- **Először a CD8+ sejt-komponenshez való fecskendő(ke)t készítse elő.** Ellenőrizze, hogy a CD8+ sejt-komponens fecskendőjéhez való címkén található betegazonosító adatok megegyeznek-e a CD8+ sejt-komponenst tartalmazó injekciós üveg címkéjén szereplő betegazonosító adatokkal. Mielőtt felszívna a szükséges mennyiséget a fecskendő(k)be, ragassza fel a CD8+ sejt-komponens fecskendőjére/fecskendőire a fecskendő címkéjét/címkéit.
- Ismételje meg az eljárást a CD4+ sejt-komponens esetében is.

#### **Megjegyzés:** Fontos ellenőrizni, hogy az egyes komponensekből felszívott térfogat megegyezik-e a megfelelő felszabadítási bizonylatban (RfIC) megadott térfogattal.

Az egyes injekciós üvegekből a szükséges sejt-mennyiséget a következő utasításokat követve kell felszívni külön fecskendőkbe:

1. Tartsa függőlegesen a kiolvasztott injekciós üveget, és óvatosan fordítsa fejjel lefelé, hogy felkeverje a sejt-készítményt. Látható összeapzódás esetén fordítsa többször fejjel lefelé az injekciós üveget, amíg a csomók szét nem oszlanak, és a sejtek láthatóan egyenletesen újra nem szuszpendálódnak.



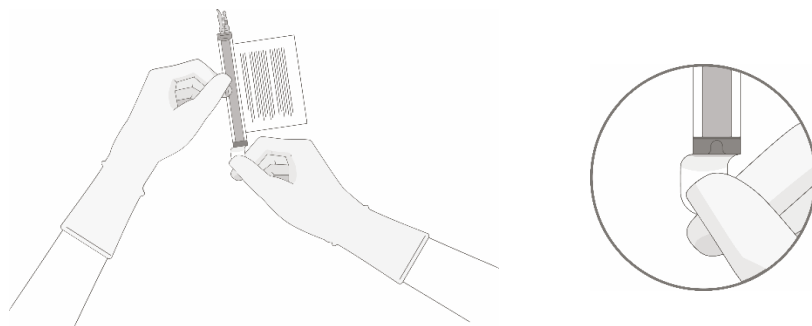
Felfelé néző injekciós üveg

Fejjel lefelé fordított injekciós üveg



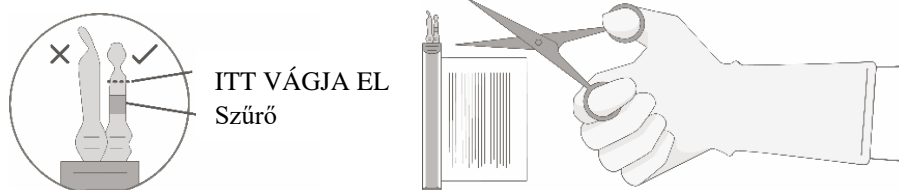
2. Szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy a kiolvasztott injekciós üveg nem sérült-e meg vagy nem szivároog-e. Ne használja fel, ha az injekciós üveg megsérült, vagy ha a csomók nem oszlanak szét. Ebben az esetben forduljon a vállalatához. Az injekciós üvegekben található folyadéknak enyhén opálosnak vagy opálosnak, színtelennek vagy sárgának, illetve barnássárgának kell lennie.
3. Távolítsa el a polialumínium borítást (ha van) az injekciós üveg aljáról, és törölje le alkoholos törlővel a szeptumot. Mielőtt tovább megy, várja meg, amíg megszárad.

**MEGJEGYZÉS:** A polialumínium borítás hiánya nem befolyásolja az injekciós üveg sterilitását.



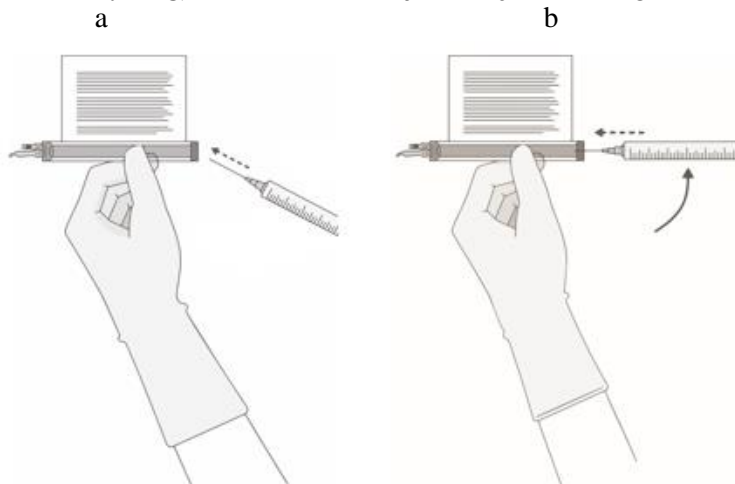
4. Az injekciós üveget függőlegesen tartva, vágja el az injekciós üveg tetején található csövet a lezárásnál, közvetlenül a szűrő fölött, megnyitva ezzel az injekciós üveg levegőztető nyílását.

**MEGJEGYZÉS:** Ügyeljen arra, hogy a megfelelő csövet válassza, azt, amelyikben a szűrő található. CSAK a szűrővel rendelkező csövet vágja el.

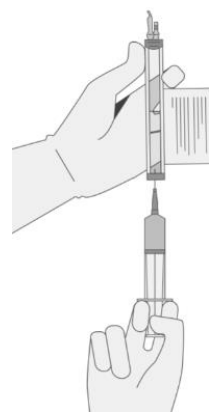


Tartson egy 20 G-s, 2,5–4 cm-es tűt úgy, hogy a tű hegyén lévő nyílás a beszúrás pillanatában felfelé, a visszanyerési port szeptumához képest az ellenkező irányba mutasson.

- a. A visszanyerési port szeptumának átszúrásához szúrja be a tűt 45°–60°-os szögben a szeptumba.
- a. b. Fokozatosan növelje a tű és az injekciós üveg által bezárt szöget (emelje a vízszintes helyzetig), miközben a tű bejut az injekciós üvegbe.



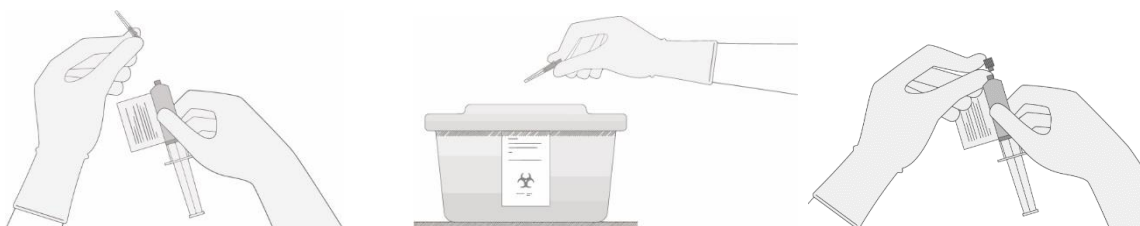
5. ANÉLKÜL, hogy levegőt szívna a fecskendőbe, lassan szívja fel a céltérfogatot (az infúzió felszabadítási bizonylatában [RfIC] megadott mennyiséget).



6. Mielőtt továbblépne, gondosan ellenőrizze, hogy nem láthatók-e idegen részecskék a fecskendőben. Ha idegen részecske van jelen, lépjen kapcsolatba a vállalattal.
7. Ellenőrizze, hogy a CD8+/CD4+ sejtkomponens térfogata megegyezik-e az infúzió felszabadítási bizonylatában (RfIC) az adott komponensre vonatkozóan megadott térfogattal.

A térfogat ellenőrzése után állítsa az injekciós üveget és a fecskendőt vízszintes helyzetbe, majd húzza ki a fecskendőt/tűt az injekciós üvegből.

Óvatosan válassza le a tűt a fecskendőről, és tegyen kupakot a fecskendőre.



8. Tartsa továbbra is vízszintesen az injekciós üveget, és tegye vissza a dobozba, hogy elkerülje a szivárgást az injekciós üvegből.
9. A Breyanzi fel nem használt részét kezelje hulladékként (lásd 6.6 pont).

## Beadás

A beadással kapcsolatos további információkat lásd a 4.2 pontban.

- Az egyes CD8+ vagy CD4+ sejtkomponensek beadása előtt és után öblítse át a teljes infúziós szereléket 9 mg/ml-es (0,9%) intravénás nátrium-klorid injekciós oldattal.
- Először a CD8+ sejtkomponenst adja be. A CD8+ sejtkomponens teljes mennyiségét intravénásan kell beadni körülbelül 0,5 ml/perces infúziós sebességgel a legközelebbi porton vagy Y-karon (piggyback) keresztül.
- Ha egynél több fecskendőre van szükség a CD8+ sejtkomponens teljes dóziséhez, az egyes fecskendőkben lévő mennyiséget adja be egymás után, anélkül, hogy időt hagyna ki a fecskendők tartalmának beadása között (kivéve, ha klinikai ok, pl. infúzióra adott reakció miatt le kell állítani a beadást). A CD8+ sejtkomponens beadása után öblítse át a szereléket 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid injekciós oldattal.
- A CD4+ sejtkomponenst adja be közvetlenül a CD8+ sejtkomponens beadásának befejezése után, a CD8+ sejtkomponens beadásához alkalmazott lépésekben és infúziós sebességgel. A CD4+ sejtkomponens beadása után öblítse át a szereléket annyi 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal, amennyivel teljesen át tudja mosni a szereléket és az iv. katétert. Az

infúzió beadásához szükséges idő eltérő; rendszerint kevesebb, mint 15 perc minden egyes komponens esetében.

#### A gyógyszer ártalmatlanítására vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt készítményt és minden olyan anyagot, amely a Breyanzi-val érintkezett (szilárd és folyékony hulladék), az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően, potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és ártalmatlanítani.

#### Véletlen expozíció

- Véletlen expozíció esetén az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni. Azokat a munkafelületeket és anyagokat, amelyek Breyanzi-val érintkeztek vagy érintkezhetnek, megfelelő fertőtlenítőszerrel kell fertőtleníteni.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1631/001

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap NN.}

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓJA  
ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

### A biológiai eredetű hatóanyagok gyártójának neve és címe

Juno Therapeutics Inc.  
1522 217<sup>th</sup> Pl. SE  
Bothell  
WA 98021  
Egyesült Államok

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2. pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázat-minimalizálásra irányuló további intézkedések**

Főbb elemek:

A tocilizumab rendelkezésre állása és a felhasználó intézmény minősítése az ellenőrzött elosztási programon keresztül

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) gondoskodik arról, hogy a Breyanzi-t kiadó kórházak és kapcsolódó központjaik a megállapodás szerinti ellenőrzött elosztási programnak megfelelően minősítettek legyenek:

- azonnali, helyszíni hozzáférés biztosítása betegenként 1 dózis tocilizumabhoz a Breyanzi-infúzió előtt. A kezelőközpont intézmény számára biztosítani kell a hozzáférést egy további tocilizumab dózishoz is az előző adagtól számított 8 órán belül. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab nem áll rendelkezésre az Európai Gyógyszerügynökség hiánykatalógusában szereplő készlethiány miatt, a kezelőközpont intézmény számára biztosítani kell, hogy a helyszínen hozzáférhetőek legyenek a CRS kezelésére szolgáló megfelelő alternatív intézkedések.
- a betegek kezelésében részt vevő egészségügyi szakemberek elvégezték az oktatási programot.

Oktatóprogram

A Breyanzi minden tagállamban történő forgalomba hozatala előtt a forgalomba hozatali engedély jogosultjának meg kell egyeznie az illetékes nemzeti hatósággal az ismertető anyagok tartalmáról és formájáról.

Oktatóprogram egészségügyi szakemberek számára

Minden olyan egészségügyi szakembert, aki felírhatja, kiadhatja és alkalmazhatja a Breyanzi-t, el kell látni egészségügyi szakembereknek szóló útmutatóval, amely információkat tartalmaz az alábbiakról:

- a CRS és a súlyos neurológiai mellékhatások azonosítása
- a CRS és a súlyos neurológiai mellékhatások kezelése
- a CRS és a súlyos neurológiai mellékhatások megfelelő monitorozása
- minden releváns információ átadása a betegeknek
- azonnali, helyszíni hozzáférés biztosítása betegenként 1 dózis tocilizumabhoz a Breyanzi-infúzió előtt. A kezelőközpontnak hozzáférést kell biztosítani a tocilizumab egy további dózisához az egyes előző dózisokat követő 8 órán belül. Abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab nem áll rendelkezésre az Európai Gyógyszerügynökség hiánykatalógusában szereplő készlethiány miatt, biztosítani kell, hogy a helyszínen hozzáférhetőek legyenek a CRS kezelésére szolgáló megfelelő alternatív intézkedések
- elérhetőségi adatok a tumorminta vizsgálatához T-sejt eredetű másodlagos malignitás kialakulását követően
- információ nyújtása a hosszú távú biztonságossági és hatásossági utánkötő vizsgálatról és az ilyen vizsgálathoz való hozzájárulás fontosságáról
- annak biztosítása, hogy a nemkívánatos eseményeket kellőképpen és megfelelően jelentsék
- a kiolvasztási eljárásról szóló részletes utasítások megadásának biztosítása.

Oktatóprogram betegek számára

Minden betegnek, aki Breyanzi-t kap, át kell adni egy betegkártyát, amely a következő fő üzeneteket tartalmazza:

- a CRS kockázatait és a Breyanzi-val összefüggő súlyos neurológiai mellékhatások
- a gyanított CRS és neurotoxicitás tüneteit azonnal jelenteni kell kezelőorvosuknak
- annak szükségességéről, hogy a Breyanzi-infúzió beadását követően legalább 4 hétig a Breyanzi beadási helyének közelében kell maradnia
- a sürgősségi betegkártyát mindig magánál kell tartania.
- emlékeztető a betegek számára, hogy minden egészségügyi szakembernek mutassák be a betegkártyát, beleértve a sürgősségi ellátásokat is, valamint tájékoztató az egészségügyi szakembereknek arról, hogy a beteget Breyanzival kezelték;
- mezők a gyógyszert felíró orvos elérhetőségi adatainak és a gyártási szám feltüntetéséhez.

- **Forgalomba hozatalt követő intézkedések teljesítésére vonatkozó speciális kötelezettség**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

<b>Leírás</b>	<b>Lejárat napja</b>
A készítmény minősége következetességének és a klinikai kimenetek további értékelése érdekében a forgalomba hozatali engedély jogosultjának tételelemzést és az ahhoz tartozó klinikai biztonságossági és hatásossági adatokat kell benyújtania a Breyanzi végleges készítmény legalább harminc (30) tételéből, amelyet egy beavatkozással nem járó vizsgálatban részt vevő betegek kezelésére alkalmaztak, meglévő regiszter vizsgálatokból származó adatok másodlagos felhasználása alapján, egy elfogadott vizsgálati terv szerint. Ezen adatok alapján a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a végleges készítmény specifikációja felülvizsgálatának szükségességét felmérő értékelést is. Az időközi jelentéseket körülbelül 15 tételszám után kell benyújtani, és minden jelentős, tendencián kívüli eredményt haladéktalanul jelenteni kell.	Időközi jelentéseket kell beküldeni a kockázatkezelési terv szerint.  Végső jelentés: 2026. december 31.
Engedélyezés utáni beavatkozással nem járó gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): A Breyanzi hosszú távú biztonságosságának és hatásosságának további jellemzése érdekében relabáló vagy refrakter DLBCL-ben, PMBCL-ben, FL3B-ben szenvedő felnőtt betegeknél másod vagy több vonalú szisztémás terápiát követően, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának regiszter vizsgálatból származó adatokon alapuló progresszív vizsgálatot kell végeznie elfogadott vizsgálati terv szerint, és az eredményeket be kell nyújtania.	Jelentések frissítése: Időközi jelentéseket kell beküldeni a kockázatkezelési terv szerint.  Végső jelentés: 2043 harmadik negyedévéig
A Breyanzi hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának további jellemzése érdekében relabáló vagy refrakter DLBCL-ben, PMBCL-ben, FL3B-ben szenvedő felnőtt betegeknél másod vagy több vonalú szisztémás terápiát követően, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a 017001 vizsgálat Breyanzi-infúzió utáni 24 hónapos utánkövetési adatait (a bevont és a kezelt populációban).	2022 negyedik negyedéve
A Breyanzi hosszú távú hatásosságának és biztonságosságának további jellemzése érdekében relabáló vagy refrakter DLBCL-ben, PMBCL-ben, FL3B-ben szenvedő felnőtt betegeknél másod vagy több vonalú szisztémás terápiát követően, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a JCAR017-BCM-001 vizsgálat 1. kohorszának a Breyanzi-infúzió utáni 24 hónapos utánkövetési adatait (a bevont és a kezelt populációban).	2022 negyedik negyedéve

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  sejt/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  sejt/ml diszperziós infúzió  
lizokabtagén maraleucel (CAR+ életképes T-sejtek)

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Anti-CD19 kiméra antigénreceptort (CAR) kódoló, lentivirális vektorral genetikailag módosított, CD8+ és CD4+ sejtkomponensekből álló autológ humán T-sejtek, komponensenként  $1,1-70 \times 10^6$  CAR+ életképes T-sejt/ml hatáserősséggel.

Ez a gyógyszer humán eredetű sejteket tartalmaz.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Emellett tartalmaz: Cryostor CS10, nátrium-klorid, nátrium-glükonát, nátrium-acetát-trihidrát, kálium-klorid, magnézium-klorid, humán albumin, N-acetil-DL-triptofán, kaprilsav, injekcióhoz való víz. **A további információkért lásd a betegtájékoztatót.**

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

**Diszperziós infúzió** Tartalma:

1–4 db, CD8+ sejtkomponenst tartalmazó injekciós üveg és 1–4 db, CD4+ sejtkomponenst tartalmazó injekciós üveg.

Tartalom: 4,6 ml sejt-diszperzió injekciós üvegenként.

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.

Nem szabad besugározni!

NE használjon leukodeplációs szűrőt!

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót, illetve az infúzió felszabadítási bizonylatát.

**ÁLLJ!** Ellenőrizze a beteg személyazonosságát az infundálás előtt!

**Először a CD8+ sejtkomponenst adja be.**

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

**A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!**

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Kizárólag autológ alkalmazásra.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

	CD8+ sejtkomponens	CD4+ sejtkomponens
EXP		

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Fagyasztva, folyékony nitrogén gőzfázisában tárolandó és szállítandó ( $\leq -130$  °C).  
Ne fagyassza le újra!

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Ez a gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz.  
A fel nem használt gyógyszer vagy hulladékanyag ártalmatlanítását az emberi eredetű anyagok hulladékainak kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1631/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA**

Ellenőrizze a beteg személyazonosságát:

**SEC:**

Vezetéknév:

Utónév:

Születési dátum:

JOIN:

Aph ID/DIN:

	CD8+ sejtkomponens	CD4+ sejtkomponens
Lot		

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Nem értelmezhető.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

Nem értelmezhető.

## A BELSŐ DOBOZON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ (CD8+ SEJTKOMPONENS)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  sejt/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  sejt/ml diszperziós infúzió  
lizokabtagén maraleucel (CAR+ életképes T-sejtek)

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Anti-CD19 kiméra antigénreceptort (CAR) kódoló lentivirális vektorral genetikailag módosított autológ humán T-sejtek

##### **CD8+ sejt komponens**

5,1-322  $\times 10^6$  CAR+ életképes T-sejtet tartalmaz 4,6 ml-ben ( $1,1-70 \times 10^6$  sejt/ml) injekciós üvegenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Emellett tartalmaz: Cryostor CS10, nátrium-klorid, nátrium-glükonát, nátrium-acetát-trihidrát, kálium-klorid, magnézium-klorid, humán albumin, N-acetil-DL-triptofán, kaprilsav, injekcióhoz való víz.  
További információért lásd a külső dobozt és a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós infúzió

1-4 db, CAR+ életképes T-sejteket (**CD8+ sejt komponens**) tartalmazó injekciós üveg

Tartalom: 4,6 ml sejt diszperzió injekciós üvegenként.

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.

Nem szabad besugározni!

NE használjon leukodeplációs szűrőt!

Használat előtt olvassa el a külső doboz címkéjét, az infúzió felszabadítási bizonylatát és a mellékelt betegtájékoztatót!

**1. A CD8+-t elsőként kell beadni!**

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Fagyasztva, folyékony nitrogén gőzfázisában ( $\leq -130$  °C) tárolandó és szállítandó.  
Ne fagyassza le újra!

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Ez a gyógyszer humán vérszöveteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer vagy hulladékanyag ártalmatlanítását az emberi eredetű anyagok hulladékainak kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1631/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA**

Ellenőrizze a beteg személyazonosságát:  
Vezetéknév:  
Utónév:  
Születési dátum:  
JOIN:  
Aph ID/DIN:  
Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Nem értelmezhető

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

Nem értelmezhető

## A BELSŐ DOBOZON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ (CD4+ SEJTKOMPONENS)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Breyanzi 1,1–70 × 10<sup>6</sup> sejt/ml / 1,1–70 × 10<sup>6</sup> sejt/ml diszperziós infúzió  
lizokabtagén maraleucel (CAR+ életképes T-sejtek)

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Anti-CD19 kiméra antigénreceptort (CAR) kódoló lentivirális vektorral genetikailag módosított autológ humán T-sejtek

##### **CD4+ sejtkomponens**

5,1–322 × 10<sup>6</sup> CAR+ életképes T-sejtet tartalmaz 4,6 ml-ben (1,1- 70 × 10<sup>6</sup> sejt/ml) injekciós üvegenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Emellett tartalmaz: Cryostor CS10, nátrium-klorid, nátrium-glükonát, nátrium-acetát-trihidrát, kálium-klorid, magnézium-klorid, humán albumin, N-acetil-DL-triptofán, kaprilsav, injekcióhoz való víz. További információért lásd a külső dobozt és a betegájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

##### Diszperziós infúzió

1–4 db CAR+ életképes T-sejteket (**CD4+ sejtkomponens**) tartalmazó injekciós üveg

Tartalom: 4,6 ml sejt-diszperzió injekciós üvegenként.

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazásra.

Nem szabad besugározni!

NE használjon leukodeplációs szűrőt!

Használat előtt olvassa el a külső doboz címkéjét, az infúzió felszabadítási bizonylatát és a mellékelt betegájékoztatót.

**2. A CD4+-t másodikként kell beadni!**

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag autológ alkalmazásra



**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Fagyasztva, folyékony nitrogén gőzfázisában ( $\leq -130\text{ °C}$ ) tárolandó és szállítandó.  
Ne fagyassza le újra!

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Ez a gyógyszer humán vérszöveteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer vagy hulladékanyag ártalmatlanítását az emberi eredetű anyagok hulladékainak kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1631/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS A KÉSZÍTMÉNY KÓDJA**

Ellenőrizze a beteg személyazonosságát!  
Vezetéknév:  
Utónév:  
Születési dátum:  
JOIN:  
Aph ID/DIN:  
Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE****15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Nem értelmezhető.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

Nem értelmezhető.

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE (CD8+ SEJTKOMPONENS)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  sejt/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  sejt/ml infúzióhoz  
lizokabtagén maraleucel (CAR+ életképes T-sejtek)  
iv.

**2. AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

**1. A CD8+-t elsőként kell beadni!**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS A KÉSZÍTMÉNY KÓDJA**

Ellenőrizze a beteg személyazonosságát!

Vezetéknév:

Utónév:

Születési dátum:

JOIN:

Aph ID/DIN:

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**CD8+ sejtkomponens  $5,1-322 \times 10^6$  sejt/4,6 ml**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Kizárólag autológ alkalmazásra.

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE (CD4+ SEJTKOMPONENS)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  sejt/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  sejt/ml infúzióhoz  
lizokabtagén maraleucel (CAR+ életképes T-sejtek)  
iv.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

**2. A CD4+-t másodikként kell beadni!**

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS A KÉSZÍTMÉNY KÓDJA**

Ellenőrizze a beteg személyazonosságát!

Vezetéknév:

Utónév:

Születési dátum:

JOIN:

Aph ID/DIN:

Lot

**5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

**CD4+ sejtkomponens  $5,1-322 \times 10^6$  sejt/4,6 ml.**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Kizárólag autológ alkalmazásra.

**EGY ADOTT BETEG RÉSZÉRE KÜLDÖTT MINDEN EGYES SZÁLLÍTMÁNYHOZ  
MELLÉKELT FELSZABADÍTÁSI BIZONYLATON (RfIC) FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Breyanzi 1,1–70 × 10<sup>6</sup> sejt/ml / 1,1–70 × 10<sup>6</sup> sejt/ml diszperziós infúzió  
lizokabtagén maraleucel (CAR+ életképes T-sejtek)

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Anti-CD19 kiméra antigénreceptort (CAR) kódoló lentivirális vektorral genetikailag módosított, CD8+ és CD4+ sejtkomponensekből álló autológ humán T-sejtek, komponensenként 1,1–70 × 10<sup>6</sup> CAR+ életképes T-sejt/ml hatáserősséggel.

**3. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA**

Diszperziós infúzió  
1–4 db, CAR+ életképes T-sejteket tartalmazó injekciós üveg  
Tartalom: 4,6 ml sejt-diszperzió injekciós üvegenként.

**CD8+ sejtkomponens**

**CD4+ sejtkomponens**

5,1–322 × 10<sup>6</sup> CAR+ életképes T-sejtet tartalmaz 4,6 ml-ben (1,1- 70 × 10<sup>6</sup> sejt/ml) injekciós üvegenként.

**A gyógyszer dózisa:**

A teljes körű adagolási útmutatót lásd a gyógyszer alkalmazási előírásában. Az infúzió felszabadítási bizonylatának végén található dózisellenőrző táblázat.

<b>Dózis</b>	[változó mező] × 10 <sup>6</sup> CAR+ életképes T-sejtek			
<b>CAR+ életképes T-sejtek koncentrációja</b>	[változó mező] × 10 <sup>6</sup> CAR+ életképes T-sejtek/ml			
<b>A beadandó teljes térfogat</b>	[változó mező] ml	A szükséges injekciós üvegek száma:		[változó mező]
<b>Az egyes injekciós üvegekből beadandó térfogat</b>	Első injekciós üveg	[változó mező] ml	Harmadik injekciós üveg	[változó mező] ml vagy <input checked="" type="checkbox"/> n.a.*
	Második injekciós üveg	[változó mező] ml vagy <input checked="" type="checkbox"/> n.a.	Negyedik injekciós üveg	[változó mező] ml vagy <input checked="" type="checkbox"/> n.a.
<b>Fontos:</b> Minden injekciós üveghez külön fecskendőt használjon! Győződjön meg róla, hogy csak „Az egyes injekciós üvegekből beadandó térfogat” mellett feltüntetett mennyiség kerül infundálásra.				

\* n.a.: nincs adat

**A csomagolásban található fecskendőcímke/-címkék**

**CD8+ sejtkomponens infúziós térfogatok fecskendőnként és fecskendőcímkék**

**CD4+ sejtkomponens infúziós térfogatok fecskendőnként és fecskendőcímkék**

Megjegyzés: Minden injekciós üveghez külön fecskendőt használjon! Győződjön meg róla, hogy csak „Az egyes injekciós üvegekből beadandó térfogat” mellett feltüntetett mennyiség kerül infundálásra.

Első fecskendő térfogata [változó mező] ml	Ragassza ide a CD8+ sejtkomponenst tartalmazó 1. sz. fecskendő címkéjét Ragassza ide a CD4+ sejtkomponenst tartalmazó 1. sz. fecskendő címkéjét Itt húzza le
Második fecskendő térfogata [változó mező] ml vagy HÚZZA KI	Ragassza ide a CD8+ sejtkomponenst tartalmazó 2. sz. fecskendő címkéjét Ragassza ide a CD4+ sejtkomponenst tartalmazó 2. sz. fecskendő címkéjét Itt húzza le
Harmadik fecskendő térfogata [változó mező] ml vagy HÚZZA KI	Ragassza ide a CD8+ sejtkomponenst tartalmazó 3. sz. fecskendő címkéjét Ragassza ide a CD4+ sejtkomponenst tartalmazó 3. sz. fecskendő címkéjét Itt húzza le
Negyedik fecskendő térfogata [változó mező] ml vagy HÚZZA KI	Ragassza ide a CD8+ sejtkomponenst tartalmazó 4. sz. fecskendő címkéjét Ragassza ide a CD4+ sejtkomponenst tartalmazó 4. sz. fecskendő címkéjét Itt húzza le

#### **4. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a kísérőiratokat!

Intravénás alkalmazásra.

Nem szabad besugározni!

NE használjon leukodepléciós szűrőt!

Használat előtt olvassa el a külső doboz címkéjét, az infúzió felszabadítási bizonylatát (RfIC) és a mellékelt betegájékoztatót.

#### **5. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

TARTSA MEG EZT A DOKUMENTUMOT, ÉS TARTSA KÉZNÉL A BREYANZI BEADÁSÁNAK ELŐKÉSZÍTÉSEKOR!

Esetleges aggályainak bejelentése érdekében, vagy ha kérdései vannak, hívja a következő számot:

A jelen nyomtatvány egy példányát mellékelje a beteg orvosi kartonjához.

Kizárólag autológ alkalmazásra.

#### **6. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Fagyasztva, folyékony nitrogén gőzfázisában ( $\leq -130$  °C) tárolandó és szállítandó.  
Ne fagyassza le újra!

**7. LEJÁRATI IDŐ**

Terméktájékoztató

Gyártó:	
Gyártás időpontja:	
Lejáratási idő:	

**8. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

Ez a gyógyszer humán vérszöveteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszer vagy hulladékanyag ártalmatlanítását az emberi eredetű anyagok hulladékainak kezelésére vonatkozó helyi irányelvek szerint kell végrehajtani.

**9. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA****A beteg adatai**

Vezetéknév:		Utónév:	
Születési dátum:		Lot:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

**10. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/22/1631/001

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Breyanzi 1,1–70 x 10<sup>6</sup> sejt/ml / 1,1–70 × 10<sup>6</sup> sejt/ml diszperziós infúzió

lizokabtagén maraleucel (kiméra antigénreceptor [CAR]-pozitív+ életképes T-sejtek)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

**Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- Kezelőorvosa adni fog Önnek egy betegkártyát. Olvassa el figyelmesen, és kövesse a rajta található utasításokat.
- Mindig mutassa be a betegkártyát a kezelőorvosnak vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, amikor vizsgálatra megy, vagy ha kórházba kerül.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma

1. Milyen típusú gyógyszer a Breyanzi, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Breyanzi alkalmazása előtt
3. Hogyan adják be a Breyanzi-t
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Breyanzi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer a Breyanzi, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

##### Mi a Breyanzi?

A Breyanzi lizokabtagén maraleucel hatóanyagot tartalmaz, amely úgynevezett „genetikailag módosított sejterápia” típusú gyógyszer.

A Breyanzi-t az Ön saját fehérvérsejtjeiből állítják elő. Ennek részeként vért vesznek Öntől és abból elkülönítik a fehérvérsejteket, majd azokat elküldik egy laboratóriumba, hogy módosítsák azokat a Breyanzi előállításához.

##### Milyen betegségek esetén alkalmazható a Breyanzi?

A Breyanzi-t a vér rákos megbetegedésének egy bizonyos típusa esetén, úgynevezett limfómában szenvedő felnőttek kezelésére használják. Ez a betegség a nyirokszövetet érinti, és a fehérvérsejtek számának szabályozatlan növekedését okozza. A Breyanzi a következő betegségek esetén alkalmazható:

- diffúz nagy B-sejtes limfóma;
- elsődleges mediasztinális nagy B-sejtes limfóma;
- 3.B fokozatú follikuláris limfóma.

Ezt a gyógyszert akkor alkalmazzák, ha legalább 2 korábbi kezelés egyáltalán nem hatott vagy egy idő után hatástalanná vált.

## Hogyan működik a Breyanzi?

- A Breyanzi sejteket genetikailag módosították, hogy felismerjék a limfómasejteket a szervezetében.
- Amikor ezeket a sejteket visszajuttatják a vérébe, azok képesek lesznek felismerni és megtámadni a limfómasejteket.

## 2. Tudnivalók a Breyanzi alkalmazása előtt

### Nem kaphat Breyanzi-t:

- ha allergiás a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármelyik összetevőjére. Ha úgy gondolja, hogy allergiás lehet, kérjen tanácsot orvosától.
- ha nem kaphat olyan kezelést (a neve limfodeplációs kemoterápia), amely a vérben található fehérvérsejtek számának csökkentésére szolgál (lásd még a 3., „Hogyan adják be a Breyanzi-t?” című részt).

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

#### Mielőtt Breyanzi-t kapna, tájékoztassa kezelőorvosát, ha:

- tüdő- vagy szívproblémái vannak;
- alacsony vérnyomása van;
- fertőzése vagy más gyulladással járó betegsége van. A fertőzést a Breyanzi beadása előtt kezelni fogják.
- más személytől származó őssejt-transzplantáción esett át az elmúlt 4 hónapban – a transzplantált sejtek megtámadhatják a szervezetét („graft-versus-host betegség”), és olyan tüneteket okoznak, mint a kiütés, hányinger, hányás, hasmenés és véres széklet;
- észreveszi, hogy a daganatos betegségének tünetei rosszabbodnak. A tünetek közé tartozhat a láz, gyengeség, éjszakai verejtékezés, hirtelen súlyvesztés.
- ha volt hepatitisz B- vagy C-fertőzése vagy humán immundeficiencia vírus- (HIV) fertőzése;
- védőoltást kapott az elmúlt 6 hétben, vagy azt tervezi, hogy a következő néhány hónapban oltást kap. További információkat lásd alább az **ÉLŐ VAKCINÁK** című részben.

Ha a fentiek bármelyike érvényes Önre (vagy ha bizonytalan ebben), beszéljen kezelőorvosával, mielőtt Breyanzi-infúziót kapna.

### Vizsgálatok és ellenőrzések

#### A Breyanzi beadása előtt kezelőorvosa:

- ellenőrizni fogja a tüdejét, a szívét és a vérnyomását;
- fertőzés jeleit keresi – a Breyanzi beadása előtt minden fertőzést kezelni fog;
- megnézi, hogy nincsenek-e jelen az úgynevezett graft-versus-host betegség jelei, amely más személytől származó őssejtbeültetés után fordulhat elő;
- ellenőrzi a húgysavszintet a vérben, és hogy mennyi rákos sejt van az Ön vérében. Ezzel kimutatható, hogy hajlamos-e Ön az úgynevezett tumorlízis-szindróma kialakulására. Előfordulhat, hogy gyógyszert kap a szindróma megelőzésére.
- ellenőrzi, hogy daganatos betegsége rosszabbodik-e;
- hepatitisz B- és C-, illetve HIV-fertőzést kimutató vizsgálatot végez.

#### A Breyanzi beadása után

- Ha bizonyos súlyos mellékhatásokat tapasztal, azonnal tájékoztatnia kell orvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, mert előfordulhat, hogy kezelésre lesz szüksége. Lásd „Súlyos mellékhatások” a 4. pontban.
- Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja a vérképét, mivel csökkenhet a vörsejtek száma.
- Legalább 4 hétig maradjon elérhető közelségben ahhoz a kezelési központhoz, ahol a Breyanzi-kezelést kapta. Lásd 3. és 4. pont.

- Ne adjon vért, szerveket, szöveteket vagy sejteket transzplantáció céljából.

Az engedélyt fogják kérni ahhoz, hogy nyilvántartásba vehessék legalább 15 évre, hogy jobban megérthessék a Breyanzi hosszú távú hatásait.

### **Gyermekek és serdülők**

A Breyanzi nem alkalmazható 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél.

### **Egyéb gyógyszerek és a Breyanzi**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül szedett gyógyszereket is.

A Breyanzi beadása előtt kapott gyógyszerekkel kapcsolatos információkat lásd a 3. pontban.

### **Az immunrendszert befolyásoló gyógyszerek**

A Breyanzi beadása előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha olyan gyógyszert szed, amely gyengíti immunrendszerét, mint például:

- kortikoszteroidok.

Ez azért van, mert ezek a gyógyszerek csökkenthetik a Breyanzi hatását.

### **Daganatkezelésre szolgáló egyéb gyógyszerek**

Bizonyos daganatellenes gyógyszerek csökkenthetik a Breyanzi hatását. Kezelőorvosa fontolóra fogja venni, hogy Önnek szüksége van-e más daganatellenes kezelésekre.

### **Élő vakcinák**

Nem kaphat ún. élő vakcinákat:

- 6 héttel a Breyanzi-kezelésre való előkészítés céljából adott rövid kemoterápiás kezelés (úgynevezett limfodeplációs kemoterápia) előtt.
- a Breyanzi-kezelés alatt.
- a kezelés után, amíg az immunrendszer regenerálódik.

Beszéljen orvosával, ha bármilyen oltást fel kell vennie.

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer vagy a limfodeplációs kemoterápia alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. A Breyanzi hatásai terhes vagy szoptató nőknél nem ismertek, és a gyógyszer károsíthatja a magzatot vagy a szoptatott gyermeket.

- Ha Ön terhes vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet a Breyanzi-kezelés után, azonnal beszéljen kezelőorvosával.
- A kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet fognak végezni. A Breyanzi-t csak akkor szabad adni, ha az eredmény szerint Ön nem terhes.

Beszélje meg a fogamzásgátlás szükségességét kezelőorvosával.

Beszélje meg a terhességet orvosával, ha Breyanzi-t kapott.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

A kezelés után 8 hétig ne vezessen, ne kezeljen gépeket, és ne vegyen részt olyan tevékenységekben, amelyeknél ébernek kell lennie. A Breyanzi álmosíthat, csökkentheti az éberséget, zavartságot és rohamokat (görcsrohamok) okozhat.

### **A Breyanzi nátriumot, káliumot és dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmaz**

Ez a gyógyszer legfeljebb 12,5 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel az ajánlott, maximális napi nátriumbevitel 0,6%-ának felnőtteknél.

Adagonként legfeljebb 8 db injekciós üveg adható be ebből a gyógyszerből, ami összesen 100 mg nátriumot vagy a nátrium felnőtteknél ajánlott maximális napi bevitelének 5%-át tartalmazza.

A készítmény legfeljebb 0,2 mmol (vagy 6,5 mg) káliumot tartalmaz adagonként. Kezelőorvosa figyelembe fogja venni ezt a káliumtartalmat, ha az Ön veséi nem működnek megfelelően, vagy kontrollált káliumszegény diétán van.

Ez a gyógyszer DMSO-t is tartalmaz, amely súlyos túlérzékenységi reakciókat okozhat.

### **3. Hogyan adják be a Breyanzi-t**

#### **Betegkártya**

- Kezelőorvosa ad Önnek egy betegkártyát. Olvassa el figyelmesen, és tartsa be a rajta szereplő utasításokat.
- Mindig mutassa meg a betegkártyát a kezelőorvosnak vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, amikor vizsgálatra megy, vagy kórházba kerül.

#### **Ahhoz, hogy a fehérvérsejtjeiből Breyanzi-t készítsenek, vért kell adnia**

A Breyanzi-t az Ön saját fehérvérsejtjeiből állítják elő.

- Kezelőorvosa a vénájába vezetett csövön (branülön) keresztül vért vesz Öntől. A fehérvérsejtek egy részét elválasztják a vértől, a maradék vért pedig visszajuttatják a szervezetébe. Ezt hívják „leukaferézisnek”, és 3–6 órát vehet igénybe. Előfordulhat, hogy ezt a folyamatot meg kell ismételni.
- Ezután a fehérvérsejteket elküldik, hogy a Breyanzi-t elkészíthessék belőle.

#### **Egyéb gyógyszerek, amiket a Breyanzi beadása előtt fog kapni**

- Néhány nappal a Breyanzi beadása előtt egy rövid kemoterápiás kezelést fog kapni. Ez a meglévő fehérvérsejtek eltávolítására szolgál.
- Röviddel a Breyanzi beadása előtt paracetamolt és antihisztamin gyógyszert fog kapni. Ez az infúziós reakciók és a láz kockázatának csökkentésére szolgál.

#### **Hogyan adják be a Breyanzi-t**

- Kezelőorvosa ellenőrzi, hogy a Breyanzi az Ön véréből készült-e. Ehhez a gyógyszer címkéjén szereplő betegazonosító adatokat összeveti Ön adataival.
- A Breyanzi-t cseppinfúzióban adják be a vénába vezetett csövön keresztül.
- Megkapja a CD8-pozitív sejtinfúziót, amelyet azonnal követ a CD4-pozitív sejtinfúzió. Az infúzió beadásához szükséges idő eltérő, rendszerint kevesebb, mint 15 perc a 2 sejtípus mindegyike esetén.

#### **A Breyanzi beadása után**

- Maradjon elérhető közelségben – legalább 4 hétig – ahhoz a kezelési központhoz, ahol a Breyanzi-t megkapta.
- A kezelés utáni első héten 2–3 alkalommal vissza kell mennie a kezelési központba, hogy kezelőorvosa ellenőrizni tudja, hogy a kezelés hatásos-e, és segít Önnek, ha bármilyen mellékhatást tapasztal. Lásd 2. és 4. pont.

#### **Ha elmulaszt egy vizsgálati időpontot**

Hívja fel kezelőorvosát vagy a kezelőközpontot, amint lehet, és kérjen egy másik időpontot.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

##### **Súlyos mellékhatások**

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét tapasztalja azután, hogy megkapta a Breyanzi-t:

- láz, hidegrázás vagy remegés, fáradtságérzés, szapora vagy szabálytalan szívverés, szédülés vagy nehézlégzés – ezek egy súlyos probléma, az úgynevezett „citokin-felszabadulási szindróma” (angol betűszóval: CRS) tünetei lehetnek.
- zavartság, csökkent éberség (csökkent öntudat), beszédzavar vagy elmosódott beszéd, remegés (tremor), szorongás érzése, szédülés és fejfájás – ezek az idegrendszerével kapcsolatos problémák jelei lehetnek.
- meleg érzése, láz, hidegrázás vagy reszketés – ezek fertőzés jelei lehetnek.  
A fertőzéseket a következők okozhatják:
  - a fertőzések elleni küzdelmet segítő fehérvérsejtek alacsony szintje, vagy
  - az immunglobulinoknak nevezett antitestek (ellenanyagok) alacsony szintje.
- nagyon fáradtnak, gyengének érzi magát és légszomja van – ezek a vörösvértestek alacsony szintjének (anémia) jelei lehetnek.
- vérzés vagy véraláfutás kialakulása könnyebben – ez a vérlemezkéknek nevezett vérsejtek alacsony szintjének lehet a jele.

Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha a fenti mellékhatások bármelyikét észleli, miután Breyanzi-t kapott, mivel sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége.

##### **Más lehetséges mellékhatások**

###### **Nagyon gyakori: 10 emberből több mint 1-et érinthetnek**

- alvási nehézség;
- alacsony vagy magas vérnyomás, ideértve az olyan jeleket, mint a nagyon komoly fejfájás vagy szédülés, ájulás vagy a látás megváltozása;
- köhögés;
- hányinger vagy hányás;
- hasmenés vagy székrekedés;
- hasi fájdalom;
- kiütés;
- kevesebb vizelet ürítése;
- duzzadt boka, kar, láb és arc.

###### **Gyakori: 10 emberből legfeljebb 1-et érinthet**

- egyensúlyzavarok vagy járásproblémák;
- látás megváltozása;
- ízérzés megváltozása;
- sztrók vagy minisztrók;
- zsibbadás és bizsergés a lábban vagy kézben;
- görcsök (görcsrohamok);
- szívgyengeség, ami légszomjjal és bokaduzzanattal jár;
- folyadék a tüdő körül;
- vérrögképződés vagy véralvadási problémák;
- bélvérzés;
- infúziós reakciók – például szédülés, láz és légszomj;
- alacsony foszfátszint a vérben;
- alacsony oxigénszint a vérben.

### **Nem gyakori: 100 emberből legfeljebb 1-et érinthet**

- a daganatos sejtek gyors lebomlása, aminek következtében mérgező bomlástermékek szabadulnak fel a véráramba – ennek jele lehet a sötét vizelet hányinger vagy a gyomor oldalán jelentkező fájdalom tüneteivel;
- súlyos gyulladásozó állapotok – a következő tünetekkel járhatnak: láz, kiütés, máj-, lép- és nyirokcsomó-megnagyobbodás;
- az arcizmok gyengesége;
- az agy duzzanata.

### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell a Breyanzi-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozokon és injekciós üveg címkéjén feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Fagyaszttva tárolandó folyékony nitrogén gőzfázisában ( $\leq -130$  °C).

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a Breyanzi?**

- A készítmény hatóanyaga a lizokabtagén maraleucel. CAR-pozitív életképes T-sejtek (CD8-pozitív sejt-komponens vagy CD4-pozitív sejt-komponens) diszperzióját tartalmazza  $1,1 \times 10^6$ – $70 \times 10^6$  CAR-pozitív T-sejt/ml hatáserősségben minden egyes komponens esetében, 4,6 ml-es injekciós üvegenként. Előfordulhat, hogy a CD8-pozitív, illetve CD4-pozitív sejt-komponens-t tartalmazó legfeljebb 4 injekciós üvegre lehet szükség, a mélyhűtött gyógyszer koncentrációjától függően.
- Egyéb összetevők (segédanyagok) a következők: Cryostor CS10 (dimetil-szulfoxidot vagy DMSO-t tartalmaz), nátrium-klorid, nátrium-glükonát, nátrium-acetát-trihidrát, kálium-klorid, magnézium-klorid, humán albumin, *N*-acetil-DL-triptofán, kaprilsav, injekcióhoz való víz. Lásd a 2. pontot: „A Breyanzi nátriumot, káliumot és dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmaz”.

Ez a gyógyszer genetikailag módosított humán vérsejteket tartalmaz.

### **Milyen a Breyanzi külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A Breyanzi egy infúzióként beadható sejt-diszperzió. Enyhén opálos vagy opálos, színtelen vagy sárga, illetve barnássárga diszperzió injekciós üvegekben szállítva. 4,6 ml CD8-pozitív vagy CD4-pozitív sejt-komponens diszperziót tartalmaz injekciós üvegenként.

## A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

## Gyártó

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

## A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

## Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.

---

## Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

### A gyógyszer kezelése vagy beadása előtti óvintézkedések

A Breyanzi a kezelőközponton belül zárt, törésálló, szivárgásbiztos tartályokban szállítandó.

Ez a gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz. A Breyanzi-val dolgozó egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyűt, védőöltözetet és védőszemüveget kell viselniük) a fertőző betegségek esetleges átvitelének megelőzése érdekében.

### Előkészítés alkalmazás előtt

#### Az injekciós üvegek kiolvasztása **előtt**

- Ellenőrizze, hogy a beteg személyazonossága megegyezik-e a Breyanzi szállítódobozon található betegazonosítókkal.
- A Breyanzi külön CD8+ és CD4+ sejtkomponensek formájában előállított CAR+ életképes T-sejtekből áll. Minden sejtkomponenshez külön felszabadítási bizonylat van (release for infusion certificate, RfIC). Olvassa el a (szállítódoboz belsejére ragasztott) RfIC bizonylaton, hogy hány fecskendőre lesz szüksége, és milyen mennyiséget kell beadni a CD8+ és a CD4+ sejtkomponensekből (a fecskendőcímkék az RfIC tanúsítványhoz vannak mellékelve).
- Előzetesen ellenőrizze az infúzió beadásának idejét, és időzítse a Breyanzi kiolvasztásának kezdő időpontját úgy, hogy a készítmény rendelkezésre álljon az infúzióhoz, amikor a beteg készen áll.

**Megjegyzés:** Miután a CAR+ életképes T-sejteket (CD8+ sejtkomponenst és CD4+ sejtkomponenst) tartalmazó injekciós üvegeket kiveszik a mélyhűtőből, teljesen ki kell azokat olvasztani és a sejteket 2 órán belül be kell adni.

#### *Az injekciós üvegek kiolvasztása*

- Ellenőrizze, hogy a beteg személyazonossága megegyezik-e a külső dobozon és az infúzió felszabadítási bizonylatán (RfIC) szereplő betegazonosítókkal.
- Vegye ki a CD8+ sejtkomponenst tartalmazó dobozt és a CD4+ sejtkomponenst tartalmazó dobozt a külső dobozból.

- Nyissa fel a belső dobozokat, és vizsgálja meg, hogy az injekciós üveg(ek) nem sérült(ek)-e meg. Ha az injekciós üvegek megsérültek, lépjen kapcsolatba a vállalattal.
- Óvatosan vegye ki az injekciós üvegeket a dobozból, helyezze az injekciós üvegeket egy ütéscsillapító alátétre, és olvassa ki szobahőmérsékleten. Az összes injekciós üveget egyszerre olvassa ki. **Ügyeljen arra, hogy a CD8+ és CD4+sejtkomponenseket elkülönítve tartsa.**

#### *A dózis előkészítése*

- Az egyes komponensek CAR+ életképes T-sejtjeinek koncentrációja alapján előfordulhat, hogy egy dózishoz egynél több CD8+, illetve CD4+ sejtkomponenst tartalmazó injekciós üvegre lesz szükség. Külön fecskendőt kell előkészíteni minden egyes kapott CD8+ vagy CD4+ sejtkomponenst tartalmazó injekciós üveghez, ami érkezett.

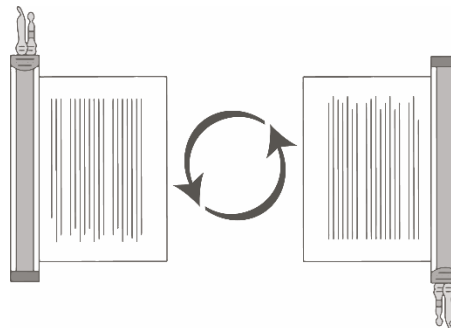
**Megjegyzés: A felszívandó és infundálandó mennyiség eltérő lehet az egyes komponensek esetében.**

- Egy 5 ml-es injekciós üveg összesen 4,6 ml felszívható mennyiségű CD8+ vagy CD4+ T-sejtkomponenst tartalmaz. Az egyes komponensekre vonatkozó felszabadítási bizonylaton (RfIC) fel van tüntetve az egyes fecskendőkbe felszívandó sejtek térfogata (ml). Az egyes injekciós üvegek esetében használja a lehető legkisebb Luer-lock végű fecskendőt (1 ml–5 ml), ami alkalmas megadott mennyiség felszívásához. Ne használjon 5 ml-es fecskendőt 3 ml-nél kisebb térfogat felszívásához.
- **Először a CD8+ sejtkomponenshez való fecskendő(ke)t készítse elő.** Ellenőrizze, hogy a CD8+ sejtkomponens fecskendőjéhez való címkén található betegazonosító adatok megegyeznek-e a CD8+ sejtkomponens injekciós üveg címkéjén szereplő betegazonosító adatokkal. Mielőtt felszívna a szükséges mennyiséget a fecskendő(k)be, ragassza fel a CD8+ sejtkomponens fecskendőjére/fecskendőire a fecskendő címkéjét/címkéit.
- Ismételje meg az eljárást a CD4+ sejtkomponens esetében is.

**Megjegyzés:** Fontos ellenőrizni, hogy az egyes komponensekből felszívott térfogat megegyezik-e a megfelelő felszabadítási bizonylatban (RfIC) dokumentumban megadott térfogattal.

Az egyes injekciós üvegekből a szükséges sejtmennyiséget a következő utasításokat követve kell felszívni külön fecskendőkbe:

1. Tartsa függőlegesen a kiolvasztott injekciós üveget, és óvatosan fordítsa fejjel lefelé, hogy felkeverje a sejtkészítményt. Látható összecsapzódás esetén fordítsa többször fejjel lefelé az injekciós üveget, amíg a csomók szét nem oszlanak, és a sejtek láthatóan egyenletesen újra nem szuszpendálódnak.



Felfelé néző injekciós üveg

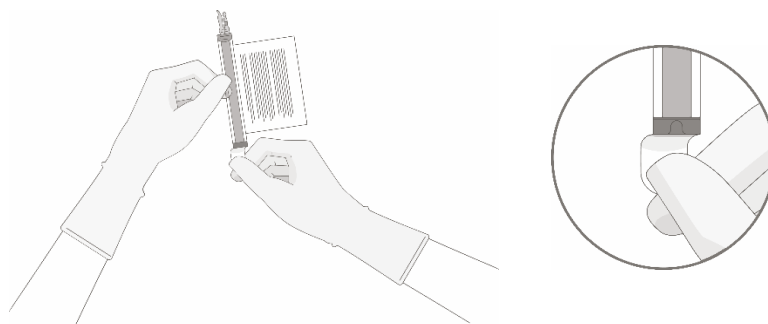
Fejjel lefelé fordított injekciós üveg

2. Szemrevételezéssel ellenőrizze, hogy a kiolvasztott injekciós üveg nem sérült-e meg vagy nem szivárog-e. Ne használja fel, ha az injekciós üveg megsérült, vagy ha a csomók nem oszlanak szét. Forduljon a vállalathoz. Az injekciós üvegekben található folyadéknak enyhén opálosnak vagy opálosnak, színtelennek vagy sárgának, illetve barnássárgának kell lennie.



3. Távolítsa el a polialumínium borítást (ha van) az injekciós üveg aljáról, és törölje le alkoholos törlővel a szeptumot. Mielőtt tovább megy, várja meg, amíg megszárad.

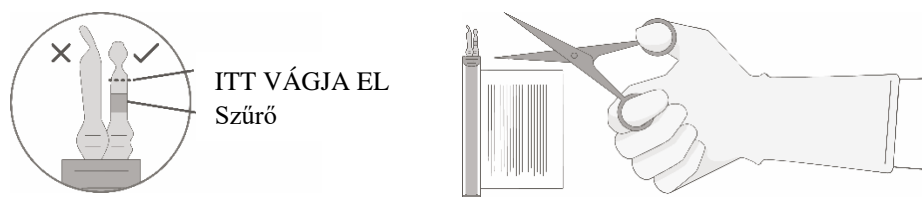
**MEGJEGYZÉS:** A polialumínium borítás hiánya nem befolyásolja az injekciós üveg



sterilitását.

4. Az injekciós üveget függőlegesen tartva, vágja el az injekciós üveg tetején található csövet a lezárásnál, közvetlenül a szűrő fölött, megnyitva ezzel az injekciós üveg levegőztető nyílását.

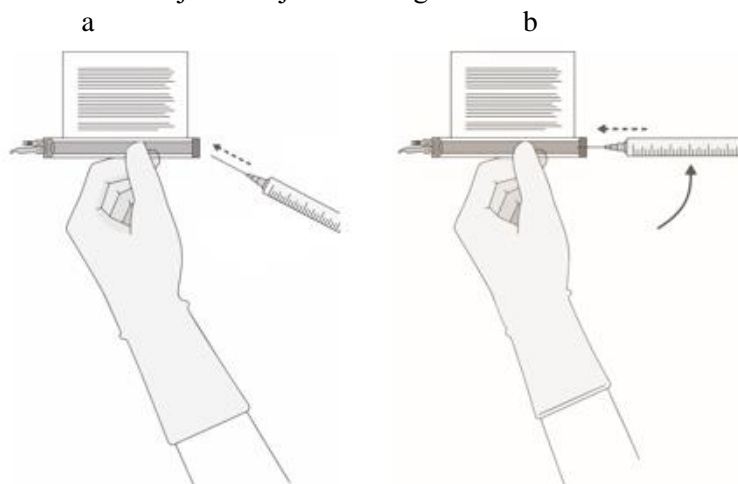
**MEGJEGYZÉS:** Ügyeljen arra, hogy a megfelelő csövet válassza, azt, amelyikben a szűrő található. CSAK a szűrővel rendelkező csövet vágja el.



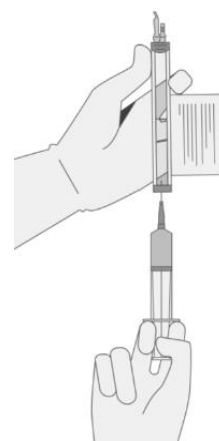
5. Tartson egy 20 G-s, 2,5–4 cm-es tűt úgy, hogy a tű hegyén lévő nyílás felfelé, a visszanyerési port szeptumától eltérő irányba mutasson.

a. A visszanyerési port szeptumának átszúrásához szúrja be a tűt 45°–60°-os szögben a szeptumba.

a. b. Fokozatosan növelje a tű és az injekciós üveg által bezárt szöget, miközben a tű bejut az injekciós üvegbe.



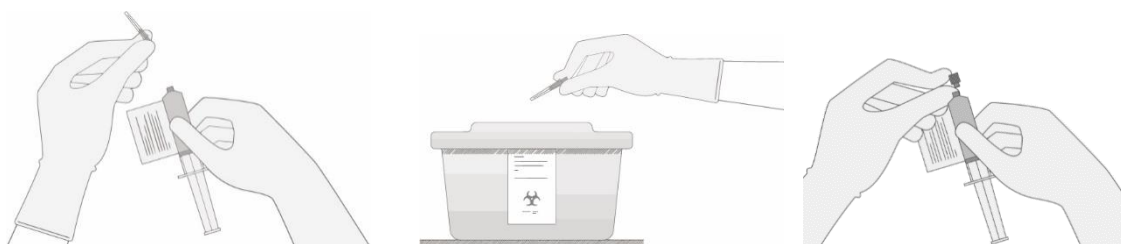
5. ANÉLKÜL, hogy levegőt szívna a fecskendőbe, lassan szívja fel a céltérfogatot (az infúzió felszabadítási bizonylatában [RfIC] dokumentumban megadott mennyiséget).



6. Mielőtt továbblépne, gondosan ellenőrizze, hogy nem láthatók-e idegen részecskék a fecskendőben. Ha idegen részecske van jelen, lépjen kapcsolatba a vállalattal.
7. Ellenőrizze, hogy a CD8+/CD4+ sejtkomponens térfogata megegyezik-e az infúzió felszabadítási bizonylatában (RfIC) az adott komponensre vonatkozóan megadott térfogattal.

A térfogat ellenőrzése után állítsa az injekciós üveget és a fecskendőt vízszintes helyzetbe, majd húzza ki a fecskendőt/tűt az injekciós üvegből.

Óvatosan válassza le a tűt a fecskendőről, és tegyen kupakot a fecskendőre.



8. Tartsa továbbra is vízszintesen az injekciós üveget, és tegye vissza a dobozba, hogy elkerülje a szivárgást az injekciós üvegből.
9. A Breyanzi fel nem használt részét kezelje hulladékként.

#### *Beadás*

- **NE** használjon leukodeplációs szűrőt.
- Győződjön meg arról, hogy a tocilizumab, illetve abban a kivételes esetben, ha a tocilizumab – az Európai Gyógyszerügynökség gyógyszerhiány-nyilvántartásában is feltüntetett – készlethiány miatt nem áll rendelkezésre, megfelelő alternatívák, és a sürgősségi beavatkozáshoz szükséges eszközök rendelkezésre állnak az infúzió beadása előtt és a lábadozási időszak alatt.
- Győződjön meg arról, hogy a beteg személyazonossága megegyezik az adott infúzió felszabadításáról szóló tanúsítványhoz (RfIC) mellékelt fecskendőcímkén található betegazonosító adatokkal.
- Miután a Breyanzi komponenseit felszívta a fecskendőkbe, a gyógyszert mihamarabb adja be. A mélyhűtőből történő kivétel és a betegnek történő beadás között eltelt teljes idő nem lépheti túl a 2 órát.
- Minden CD8+ vagy CD4+ sejtkomponens beadása előtt és után öblítse át az infúziós szerelékét 9 mg/ml (0,9%) nátrium-klorid oldatos injekcióval.
- Először a CD8+ sejtkomponenszt adja be. A CD8+ sejtkomponens teljes mennyiségét intravénásan kell beadni körülbelül 0,5 ml/perc infúziós sebességgel a legközelebbi porton vagy Y-karon (piggyback) keresztül.

- Ha egynél több fecskendőre van szükség a CD8+ sejtkomponens teljes dóziséhoz, az egyes fecskendőkben lévő mennyiséget adja be egymás után, anélkül, hogy időt hagyna ki a fecskendők tartalmának beadása előtt (kivéve, ha klinikai ok, pl. infúzióra adott reakció miatt le kell állítani a beadást). A CD8+ sejtkomponens beadása után öblítse át a szerelékét 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval.
- A CD4+ sejtkomponens adja be közvetlenül a CD8+ sejtkomponens beadásának befejezése után, a CD8+ sejtkomponens beadásához alkalmazott lépésekben és infúziós sebességgel. A CD4+ sejtkomponens beadása után öblítse át a szerelékét 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú nátrium-klorid oldatos injekcióval. Alkalmazzon a szerelék és az iv. katéter teljes hosszának átöblítéséhez szükséges elegendő mennyiségű oldatot. Az infúzió beadásához szükséges idő eltérő; rendszerint kevesebb, mint 15 perc minden egyes komponens esetében.

#### A Breyanzni ártalmatlanítására vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt gyógyszert és minden anyagot, amely a Breyanzi-val érintkezett (szilárd és folyékony hulladék), az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően, potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni és ártalmatlanítani.

#### Véletlen expozíció

Véletlen expozíció esetén az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni. Azokat a munkafelületeket és anyagokat, amelyek Breyanzi-val érintkezettek, megfelelő fertőtlenítőszerrel kell fertőtleníteni.