

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ frumur/ml / $1,1-70 \times 10^6$ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Breyanzi (lisocabtagen maraleucel) er lyf sem byggist á samgena, erfðabreyttum frumum sem beinast að CD19 og samanstendur af hreinsuðum CD8+ og CD4+ T frumum í skilgreindri samsetningu, sem hafa verið veiruleiddar í sitt hvoru lagi *ex vivo* með lentiveirufurju sem er vanhæf til eftirmyndunar og tjáir and-CD19 blendingsmótefnavakaviðtaka (chimeric antigen receptor, CAR) sem samanstendur af stakri keðju breytilegs hluta (scFv) bindihneppis afleitt frá músa CD19-sértæku einstofna mótefni (mAb; FMC63) og hluta af 4-1BB hjálparboðshneppi og CD3 zeta (ζ) boðhneppum og óvirkum stýfðum vaxtarþáttarviðtaka í húðþekju (EGFR).

2.2 Innihaldslýsing

Breyanzi inniheldur CAR+ lífvænlegar T frumur, sem samstanda af skilgreindri samsetningu af CD8+ og CD4+ frumuþáttum:

CD8+ frumuþáttur

Hvert hettuglas inniheldur lisocabtagen maraleucel þar sem hver lota er af ákveðnum styrkleika af samgena T frumum erfðabreyttum til þess að tjá and-CD19 blendingsmótefnavakaviðtaka (CAR+ lífvænlegar T frumur). Lyfið er í einu eða fleiri hettuglösum með ördreifu með $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ lífvænlegum T frumum ($1,1-70 \times 10^6$ CAR+ lífvænlegar T frumur/ml) dreifðum í verndandi frystilausn (cryopreservative solution).

Hvert hettuglas inniheldur 4,6 ml af CD8+ frumuþætti.

CD4+ frumuþáttur

Hvert hettuglas inniheldur lisocabtagen maraleucel þar sem hver lota er af ákveðnum styrkleika af samgena T frumum erfðabreyttum til þess að tjá and-CD19 blendingsmótefnavakaviðtaka (CAR+ lífvænlegar T frumur). Lyfið er í einu eða fleiri hettuglösum með ördreifu með $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ lífvænlegum T frumum ($1,1-70 \times 10^6$ CAR+ lífvænlegar T frumur/ml) dreifðum í verndandi frystilausn.

Hvert hettuglas inniheldur 4,6 ml af CD4+ frumuþætti.

Hugsanlegt er að nota þurfi fleiri en eitt hettuglas af CD8+ frumuþætti og/eða CD4+ frumuþætti til að ná skammtinum af Breyanzi. Heildarmagn og fjöldi hettuglása sem þarf getur verið mismunandi fyrir hvorn frumuþátt.

Magnbundnar upplýsingar fyrir hvorn frumuþátt lyfsins eru tilgreindar á vottorði um afhendingu til innrennslis (release for infusion certificate, RfIC) sem er fest innan í flutningsflátinu. Í vottorði um afhendingu til innrennslis fyrir hvorn þátt er tilgreint heildarmagn sem á að gefa, fjöldi hettuglása og

magn sem þarf að nota úr hverju hettuglasi samkvæmt styrkleika CAR+ lífvænlegra T frumna, sem varðveitt hefur verið í frosti.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 12,5 mg af natríum, 6,5 mg af kalíum og 0,35 ml (7,5% v/v) af dímetýlsúlfoxíði í hverju hettuglasi (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, ördreifa (innrennslislyf).

Lítilllega ógegnsæ eða ógegnsæ, litlaus, gul eða gulbrún ördreifa.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Breyanzi er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með dreift B-stórfrumueitilæxli (DLBCL) sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð, frumkomið B-stórfrumueitilæxli í miðmæti (PMBCL) og eitilbúaeitilæxli af stigi 3B (FL3B) eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Breyanzi verður að gefa á fullgiltu sjúkrahúsi/læknastofu.

Meðferð skal hafin undir leiðsögn og umsjón heilbrigðisstarfsmanns sem hefur reynslu af meðferð illkynja blóðsjúkdóma og hefur hlotið þjálfun í lyfjagjöf og meðferð sjúklunga sem fá Breyanzi.

Að minnsta kosti 1 skammtur af tocilizúmabi ásamt neyðarbúnaði þarf að vera tiltækur fyrir hvern sjúkling ef upp kemur cýtókínlosunarheilkenni (cytokine release syndrome (CRS)) áður en innrennslis með Breyanzi er hafið. Sjúkrahúsið/læknastofan verður að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizúmabi innan 8 klukkustunda frá hverjum skammti sem síðast var gefinn. Í einstökum tilfellum þar sem tocilizúmab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, verða sambærilegar viðeigandi aðgerðir til að meðhöndla cýtókínlosunarheilkenni í stað tocilizúmabs að vera tiltækar áður en innrennslis er hafið.

Skammtar

Breyanzi er eingöngu ætlað til samgena notkunar (sjá kafla 4.4).

Meðferðin samanstendur af stökum skammti til innrennslis sem inniheldur ördreiflu af CAR+ lífvænlegum T frumum í einu eða fleiri hettuglösnum.

Marksskammturinn er 100×10^6 CAR+ lífvænlegar T frumur (samanstendur af CD4+ og CD8+ frumuþáttum í hlutfallinu 1:1) á bilinu $44-120 \times 10^6$ CAR+ lífvænlegar T frumur. Sjá meðfylgjandi vottorð um afhendingu til innrennslis fyrir viðbótarupplýsingar um skammtinn.

Staðfesta verður að Breyanzi sé tiltækt áður en meðferðaráætlun með eitilfrumnaeyðandi krabbameinslyfjum er hafin.

Endurmeta skal sjúklinga klínískt áður en meðferð með eítílfrumnaeyðandi krabbameinslyfjum og Breyanzi er gefin til þess að tryggja að engin ástæða sé til þess að fresta meðferðinni (sjá kafla 4.4).

Undirbúningsmeðferð (eítílfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð)

Eítílfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð skal samanstanda af 300 mg/m²/sólarhring af cýklófosfamíði og 30 mg/m²/sólarhring af flúdarabíni sem gefin eru í bláæð í þrjá sólarhringa. Sjá lyfjaupplýsingar fyrir flúdarabín og cýklófosfamíð fyrir upplýsingar um skammtaáðlögun fyrir skerta nýrnastarfsemi.

Breyanzi skal gefið 2 til 7 sólarhringum eftir að eítílfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð lýkur.

Ef meira en 2 vikur eru á milli loka eítílfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferðar og innrennslis Breyanzi, á að endurtaka eítílfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð áður en innrennslíð er gefið (sjá kafla 4.4).

Lyfjaforgjöf

Til að draga úr hættu á viðbrögðum við innrennslu skal gefa sjúklingnum parasetamól og dífenhýdramín (25-50 mg í bláæð eða til inntöku) eða annað H₁-andhistamín, u.þ.b. 30 til 60 mínútum fyrir innrennslu Breyanzi.

Forðast skal fyrirbyggjandi notkun altækra barkstera, þar sem notkun þeirra getur truflað virkni Breyanzi (sjá kafla 4.4).

Eftirlit eftir innrennslu

- Hafa skal eftirlit með teiknum og einkennum hugsanlegs cýtókínlosunarheilkennis, taugakvilla og annarra eiturverkana hjá sjúklingum 2-3 sinnum fyrstu vikuna eftir innrennslu. Læknar skulu íhuga sjúkrahúsinnlögn við fyrstu einkenni cýtókínlosunarheilkennis og/eða taugakvilla.
- Læknirinn tekur ákvörðun um tíðni eftirlits eftir fyrstu vikuna og hafa skal eftirlit með sjúklingnum í a.m.k. 4 vikur eftir innrennslu.
- Ráðleggja skal sjúklingum að halda sig nálægt sjúkrahúsinu/læknastofunni í að minnsta kosti 4 vikur eftir innrennslu.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með sýkingu af völdum alnæmisveiru (HIV), lifrabólgu B veiru (HBV) eða lifrabólgu C veiru (HCV).

Engin klínísk reynsla er hjá sjúklingum með virka HIV, HBV eða HCV sýkingu.

Skima þarf fyrir HIV, virku HBV smiti og virku HCV áður en hægt er að safna frumum fyrir framleiðslu lyfsins. Efni fengið með hvítfrumuskiljun úr sjúklingum með virka HIV eða HCV sýkingu verður ekki samþykkt fyrir framleiðslu (sjá kafla 4.4).

Skert nýrnastarfsemi

Engin klínísk reynsla er hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≤ 30 ml/mín.).

Aldraðir

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Breyanzi hjá börnum og unglíngum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Breyanzi er einungis til notkunar í bláæð.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er handleikið og gefið

Sjá ítarlegar leiðbeiningar í kafla 6.6 um undirbúning, útsetningu fyrir slyzni og förgun Breyanzi.

Undirbúningur Breyanzi

Áður en hettuglösin eru affryst skal staðfesta að auðkenni sjúklingsins samsvari auðkennandi upplýsingum um sjúklinginn sem eru á flutningsumbúðunum, ytri öskjunni og vottorði um afhendingu til innrennslis. Hettuglösin má ekki fjarlægja úr öskjunum ef upplýsingarnar á merkimiðanum fyrir sjúklinginn, eiga ekki við um sjúklinginn sem ætlunin er að gefa lyfið. Hafa verður tafarlaust samband við fyrirtækið ef eitthvert misræmi er á merkimiða og auðkennandi upplýsingum fyrir sjúklinginn.

Lyfjagjöf

- **EKKI má** nota hvítfrumnaeyðandi síu.
- Tryggja skal að tocilizúmab eða annar viðeigandi valkostur, í þeim einstöku tilfellum þegar tocilizúmab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá Lyfjastofnunar Evrópu, og neyðarbúnaður séu tiltækur áður en innrennslis er hafið og á meðan á batatíma stendur.
- Staðfesta þarf að auðkenni sjúklingsins sé í samræmi við auðkennandi upplýsingar um sjúklinginn sem eru á merkimiða sprautunnar á viðkomandi vottorði um afhendingu til innrennslis.
- Þegar búið er að draga lyfjaþætti Breyanzi upp í sprautur skal gefa lyfið eins fljótt og auðið er. Heildartíminn frá því að lyfið er tekið úr frysti og þar til sjúklingurinn fær lyfið á ekki að fara yfir 2 klukkustundir.

Sjá ítarlegar upplýsingar um hvernig staðið er að lyfjagjöf í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Huga verður að frábendingum fyrir eítílfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Fylgja skal kröfum um rekjanleika hátæknimeðferðarlyfja sem eru að stofni til úr frumum. Til að tryggja rekjanleika skal geyma nafn lyfsins, lotunúmer og nafn sjúklingsins sem fékk meðferðina í 30 ár eftir fyrningardagsetningu lyfsins.

Samgena notkun

Breyanzi er eingöngu til samgena notkunar og á ekki undir neinum kringumstæðum að gefa öðrum sjúklingum. Breyanzi má ekki gefa ef auðkenni sjúklings á öskjunum, hettuglösunum og vottorði um afhendingu til innrennslis á ekki við um sjúklinginn sem ætlunin er að gefa lyfið.

Ástæður til að fresta meðferð

Vegna áhættu sem fylgir meðferð með Breyanzi ætti að fresta innrennsli ef sjúklingur hefur einhvern af eftirfarandi kvillum:

- Ómeðhöndlaðar alvarlegar aukaverkanir (sérstaklega lungnatilvik, hjartatilvik eða lágþrýstingur), þar með taldar þær sem koma eftir krabbameinslyfjameðferð sem er gefin á undan.
- Virkar ómeðhöndlaðar sýkingar eða bólgusjúkdóma.
- Virk hýsilsótt (graft-versus-host disease).

Sjá kafla 4.2 ef nauðsynlegt er að fresta Breyanzi innrennsli.

Gjöf blóðs, líffæra, vefja eða frumna

Sjúklingar sem fá meðferð með Breyanzi mega ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

Eitilæxli í miðtaugakerfi

Engin reynsla er af notkun Breyanzi hjá sjúklingum með frumkomið eitilæxli í miðtaugakerfi. Takmörkuð klínísk reynsla er af notkun Breyanzi fyrir aðkomin (secondary) eitilæxli í miðtaugakerfi (sjá kafla 5.1).

Fyrri and-CD19 meðferð

Takmörkuð klínísk reynsla er af notkun Breyanzi hjá sjúklingum sem hafa áður fengið meðferð sem beinist að CD19 (sjá kafla 5.1).

Cýtókínlosunarheilkenni

Cýtókínlosunarheilkenni, þar með talin banvæn eða lífshættuleg viðbrögð, getur komið fram í kjölfar innrennsli Breyanzi. Miðgildi tímans fram að upphafi einkenna var 5 sólarhringar (á bilinu 1 til 14 sólarhringar). Innan við helmingur allra sjúklinga sem fengu meðferð með Breyanzi upplifðu cýtókínlosunarheilkenni að einhverju marki (sjá kafla 4.8).

Í klínískum rannsóknum var mikil æxlisbyrði fyrir innrennsli Breyanzi tengd hærri tíðni cýtókínlosunarheilkennis.

Tocilizúmab og/eða barksterar voru notaðir til meðferðar á cýtókínlosunarheilkenni eftir innrennsli Breyanzi (sjá kafla 4.8).

Eftirlit og meðferð cýtókínlosunarheilkennis

cýtókínlosunarheilkenni þarf að greina út frá klínískri birtingarmynd. Það þarf að meta og meðhöndla sjúklinga með tilliti til annarra orsaka hita, súrefnisskorts og lágþrýstings.

Að minnsta kosti einn skammtur af tocilizúmabi fyrir hvern sjúkling verður að vera tiltækur á staðnum áður en innrennsli Breyanzi er gefið. Sjúkrahúsið/læknastofan á að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizúmabi innan 8 klukkustunda frá hverjum skammti sem síðast var gefinn. Í einstökum tilfellum þar sem tocilizúmab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, verða sambærilegar viðeigandi aðgerðir vegna cýtókínlosunarheilkennis í stað tocilizúmabs, að vera tiltækar áður en innrennsli er gefið. Hafa skal eftirlit með teikum og einkennum cýtókínlosunarheilkennis hjá sjúklingum 2-3 sinnum fyrstu vikuna eftir innrennsli Breyanzi á fullgiltu sjúkrahúsi/læknastofu. Tíðni eftirlits eftir fyrstu vikuna skal vera samkvæmt mati læknisins og eftirlitinu skal haldið áfram í a.m.k. 4 vikur eftir innrennslið. Sjúklingum skal ráðlagt að leita sér

tafarlausrar lækniástoðar ef vart verður teikna og einkenna cýtókínlosunarheilkennis á einhverjum tímapunkti og fá meðferð án tafar.

Um leið og vart verður einkenna cýtókínlosunarheilkennis, skal hefja stuðningsmeðferð með tocilizúmabi eða tocilizúmabi og barksterum, eins og gefið er upp í töflu 1. Breyanzi heldur áfram að dreifast (expand) eftir gjöf tocilizúmabs og barkstera (sjá kafla 5.2).

Fylgjast á vandlega með sjúklingum sem fá cýtókínlosunarheilkenni með tilliti til hjarta- og líffærarstarfsemi þar til einkennin ganga til baka. Í alvarlegum eða líffshættulegum tilfellum cýtókínlosunarheilkennis ætti að íhuga að hafa eftirlit og veita stuðningsmeðferð á gjörgæslustigi.

Íhuga á mat á eítíl- og trafrumnageri með rauðkornaáti (haemophagocytic lymphohistiocytosis)/ virkjunarheilkenni átfrumna (macrophage activation syndrome) hjá sjúklingum með verulegt cýtókínlosunarheilkenni eða cýtókínlosunarheilkenni sem svara ekki meðferð. Meðferð við eítíl- og trafrumnageri með rauðkornaáti/ virkjunarheilkenni átfrumna á að vera samkvæmt leiðbeiningum sjúkrastofnunarinnar.

Ef grunur leikur á samhliða eituráhrifum á taugakerfi meðan á cýtókínlosunarheilkenni stendur skal gefa:

- Barkstera í samræmi við umfangsmeira inngripið samkvæmt stigaflokkun fyrir cýtókínlosunarheilkenni og eituráhrif á taugakerfið sem tilgreind eru í töflu 1 og 2.
- Tocilizúmab í samræmi við stigaflokkun fyrir cýtókínlosunarheilkenni í töflu 1.
- Lyf við flogum samkvæmt stigaflokkun fyrir eituráhrif á taugakerfið í töflu 2.

Tafla 1. Stig cýtókínlosunarheilkennis (CRS) og leiðbeiningar um viðbrögð

CRS stig ^a	Tocilizúmab	Barksterar ^b
Stig 1 Híti	Ef einkenni gera vart við sig 72 klst. eða meira eftir innrennsli, skal veita meðferð í samræmi við einkenni. Ef einkenni gera vart sig innan við 72 klst. frá innrennsli, skal íhuga að gefa tocilizúmab 8 mg/kg í bláæð í 1 klst. (má ekki fara yfir 800 mg).	Ef einkenni gera vart við sig 72 klst. eða meira eftir innrennsli, skal veita meðferð í samræmi við einkenni. Ef einkenni gera vart sig innan við 72 klst. frá innrennsli, skal íhuga að gefa dexametasón 10 mg í bláæð á 24 klst. fresti.
Stig 2 Einkenni krefjast og svara meðalmikilli íhlutun. Híti, súrefnisþörf er innan við 40% af FiO ₂ , eða lágþrýstingur sem svarar vökvagjöf eða litlum skammti af einu æðþrengjandi lyfi eða eiturvirkni á líffæri af 2. stigi.	Gefið tocilizúmab 8 mg/kg í bláæð í 1 klst. (má ekki fara yfir 800 mg).	Ef einkenni gera vart við sig 72 klst. eða meira eftir innrennsli, skal íhuga að gefa dexametasón 10 mg í bláæð á 12-24 klst. fresti. Ef einkenni gera vart sig innan við 72 klst. frá innrennsli, skal gefa dexametasón 10 mg í bláæð á 12-24 klst. fresti.

CRS stig ^a	Tocilizúmab	Barksterar ^b
	<p>Ef ekki verður vart bata innan 24 klst. eða ef vart verður örrar versnunar, skal endurtaka gjöf tocilizúmabs og auka skammt og tíðni dexametasóns (10-20 mg í bláæð á 6 til 12 klst. fresti).</p> <p>Ef ekki verður vart bata eða ör versnun heldur áfram skal gefa hámarksskammt af dexametasóni og skipta yfir í háa skammta af metýlprednisólóni 2 mg/kg ef þörf krefur. Eftir 2 skammta af tocilizúmabi skal fhuga gjöf annarra ónæmisbælandi lyfja. Ekki má fara yfir 3 skammta af tocilizúmabi á 24 klst. tímabili eða 4 skammta samtals.</p>	
Stig 3 Einkenni krefjast og svara umfangsmikilli íhlutun. Híti, súrefnisþörf er hærrí eða jöfn 40% FiO ₂ , eða lágþrýstingur krefst hárra skammta eða margra æðaprengjandi lyfja, eða eiturvirkni á líffæri af 3. stigi, eða transamínasakvilli (transaminitis) af 4. stigi.	Samkvæmt stigi 2.	Gefið dexametasón 10 mg í bláæð á 12 klst. fresti.
	<p>Ef ekki verður vart bata innan 24 klst. eða ef vart verður örrar versnunar cýtókínlosunarheilkennis, skal auka notkun tocilizúmabs og barkstera samkvæmt stigi 2.</p>	
Stig 4 Lífshættuleg einkenni. Þörf á stuðningi með öndunarvél eða samfelldri bláæðablóðskilun (CVVHD) eða eiturvirkni á líffæri af 4. stigi (að undanskildum transamínasakvilla).	Samkvæmt stigi 2.	Gefið dexametasón 20 mg í bláæð á 6 klst. fresti.
	<p>Ef ekki verður vart bata innan 24 klst. eða ef vart verður örrar versnunar cýtókínlosunarheilkennis, skal auka notkun tocilizúmabs og barkstera samkvæmt stigi 2.</p>	

^a Lee *et al.*, 2014.

^b Ef meðferð með barksterum er hafin, skal gefa a.m.k. 3 skammta eða halda gjöf áfram þar til einkennin hverfa að fullu og fhuga að minnka gjöf barkstera smám saman.

Aukaverkanir á taugakerfi

Eituráhrif á taugakerfið, sem geta verið alvarleg eða lífshættuleg, komu fram eftir meðferð með Breyanzi, þ.m.t. samhliða cýtókínlosunarheilkenni, eftir að cýtókínlosunarheilkenni höfðu gengið til baka og án cýtókínlosunarheilkennis. Miðgildi tíma fram að fyrsta tilviki var 9 dagar (á bilinu 1 til 66 dagar). Algengustu einkennin frá taugakerfi voru heilakvilli, skjálfti, málstol, óráð, sundl og höfuðverkur (sjá kafla 4.8).

Eftirlit og meðferð eituráhrifa á taugakerfið

Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til einkenna eituráhrifa á taugakerfið í 2-3 skipti í fyrstu vikunni eftir innrennsli á fullgiltu sjúkrahúsi/læknastofu. Tíðni eftirlits eftir fyrstu vikuna skal fara fram samkvæmt mati læknisins og halda skal eftirliti áfram í a.m.k. 4 vikur eftir innrennsli. Sjúklingum skal ráðlagt að leita sér tafarlausrar læknisaðstoðar ef vart verður einkenna eituráhrifa á taugakerfið á einhverjum tímapunkti og fá meðferð án tafar.

Ef grunur leikur á eiturverkunum á taugakerfið skal meðhöndla þær samkvæmt leiðbeiningum í töflu 2. Útiloka skal aðrar hugsanlegar orsakir fyrir einkennum í taugakerfi, þ.m.t. áhrif á æðar. Veita skal stuðningsmeðferð á gjörgæslu fyrir alvarleg eða lífshættuleg eituráhrif á taugakerfi.

Ef grunur leikur á cýtókínlosunarheilkenni samhliða eituráhrifum á taugakerfi skal gefa:

- Barkstera í samræmi við umfangsmeira inngripið samkvæmt stigaflokkun fyrir cýtókínlosunarheilkenni og eituráhrif á taugakerfið sem tilgreind eru í töflu 1 og 2.
- Tocilizúmab í samræmi við stigaflokkun fyrir cýtókínlosunarheilkenni í töflu 1.
- Lyf við flogum samkvæmt stigaflokkun fyrir eituráhrif á taugakerfið í töflu 2.

Tafla 2. Stig eiturverkana á taugakerfi og leiðbeiningar um viðbrögð

Stig eiturverkana á taugakerfi ^a	Barksterar og lyf við flogum
Stig 1	<p>Byrja skal notkun lyfja við flogum sem ekki hafa róandi áhrif (t.d. levetirasetam) sem forvörn við flogum.</p> <p>Ef 72 klst. eða meira eru liðnar frá innrennsli, skal hafa eftirlit með sjúklingi.</p> <p>Ef einkenni gera vart við sig innan við 72 klst. frá innrennsli skal gefa dexametasón 10 mg/kg í bláæð á 12 til 24 klst. fresti í 2 til 3 sólarhringa.</p>
Stig 2	<p>Byrja skal notkun lyfja við flogum sem ekki hafa róandi áhrif (t.d. levetirasetam) sem forvörn við flogum.</p> <p>Dexametasón 10 mg/kg í bláæð á 12 klst. fresti í 2-3 sólarhringa eða lengur fyrir þrálát einkennum. Íhuga skal að minnka skammta smám saman fyrir heildarútssetningu fyrir barksterum sem er lengri en 3 sólarhringar.</p> <p>Ef ekki verður vart bata eftir 24 klst. eða ef eituráhrif á taugakerfið versna, skal auka skammt og/eða tíðni dexametasóns í hámark 20 mg í bláæð á 6 klst. fresti.</p> <p>Ef ekki verður vart bata eftir 24 klst. til viðbótar, ef einkenni versna hratt eða ef lífshættulegir fylgikvillar koma fram, skal gefa metýlprednisólón (2 mg/kg hleðsluskammt og síðan 2 mg/kg deilt niður í 4 skammta á sólarhring; minnka skammt smám saman á 7 sólarhringum).</p>
Stig 3	<p>Byrja skal notkun lyfja við flogum sem ekki hafa róandi áhrif (t.d. levetirasetam) sem forvörn við flogum.</p> <p>Dexametasón 10 til 20 mg í bláæð á 8 til 12 klst. fresti. Ekki er ráðlagt að gefa barkstera við einangruðum 3. stigs höfuðverk.</p> <p>Ef ekki verður vart bata eftir 24 klst. eða ef eituráhrif á taugakerfið versna, skal auka upp í metýlprednisólón (skammtur og tíðni samkvæmt stigi 2).</p> <p>Ef grunur leikur á heilabjúg skal íhuga oföndun og meðferð sem eykur flæðispennu. Gefið stóran skammt af metýlprednisólóni (1-2 g, endurtaka á 24 klst. fresti eftir þörfum; minnka skammt smám saman eins og klínískt ástand gefur tilefni til) og cýklófosfamíði 1,5 g/m².</p>

Stig eiturverkana á taugakerfi^a	Barksterar og lyf við flogum
Stig 4	<p>Byrja skal notkun lyfja við flogum sem ekki hafa róandi áhrif (t.d. levetirasetam) sem forvörn við flogum.</p> <p>Dexametasón 20 mg í bláæð á 6 klst. fresti.</p> <p>Ef ekki verður vart bata eftir 24 klst. eða ef eituráhrif á taugakerfið versna skal auka í metýlprednisólón (skammtur og tíðni samkvæmt stigi 2).</p> <p>Ef grunur leikur á heilabjúg skal íhuga oföndun og meðferð sem eykur flæðispennu. Gefið stóran skammt af metýlprednisólóni (1-2 g, endurtaka á 24 klst. fresti eftir þörfum; minnka skammt smám saman eins og klínískt ástand gefur tilefni til) og cýklófosfamíði 1,5 g/m².</p>

Error! Reference source not found. NCI CTCAE útgáfa 4.03, viðmið til að flokka alvarleika eituráhrifa á taugakerfið.

Sýkingar og daufkyrningafæð með hita

Ekki ætti að nota Breyanzi hjá sjúklingum með klínískt mikilvæga virka sýkingu eða bólgusjúkdóm. Alvarlegar sýkingar, þ.m.t. lífshættulegar eða banvænar sýkingar, hafa komið fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lyfinu (sjá kafla 4.8). Hafa skal náðið eftirlit með þessum sjúklingum m.t.t. teikna og einkenna sýkinga fyrir og eftir gjöf lyfsins og veita viðeigandi meðferð. Gefa skal örverueyðandi lyf samkvæmt stöðluðum leiðbeiningum til að fyrirbyggja sýkingar.

Daufkyrningafæð með hita hefur komið fram hjá sjúklingum eftir meðferð með Breyanzi (sjá kafla 4.8) og getur verið samhliða cýtókínlosunarheilkenni. Komi daufkyrningafæð með hita fram skal meta sýkingu og veita meðferð með breiðvirkum sýklalyfjum, vökvum og aðra stuðningsmeðferð eins og klínískt ástand gefur tilefni til.

Endurvirkjun veira

Endurvirkjun veira (t.d. lifrabólgu B veira, herpesveira 6 [HHV-6]) getur komið fram hjá ónæmisbældum sjúklingum.

Birtingarmynd endurvirkjunar veira getur torveldað og tafið greiningu og viðeigandi meðferð við aukaverkunum sem tengjast CAR T frumum. Framkvæma skal viðeigandi mat á greiningu til að auðvelda við að greina þessi einkenni frá aukaverkunum í tengslum við CAR T frumur.

Endurvirkjun HBV, sem í sumum tilvikum hefur í för með sér svæsna lifrabólgu, lifrabílu og dauða, getur komið fram hjá sjúklingum sem fá meðferð með lyfjum sem beinast gegn B-frumum. Fyrirbyggjandi veirubælandi meðferð er ráðlögð hjá sjúklingum með fyrri sögu um HBV til að koma í veg fyrir endurvirkjun HBV meðan á meðferð með Breyanzi stendur og að henni lokinni (sjá kafla 5.1).

Sermispróf

Skima skal fyrir HBV, HCV og HIV áður en byrjað er að safna frumum fyrir framleiðslu lyfsins (sjá kafla 4.2).

Langvarandi frumufæð

Sjúklingar geta haft frumufæð í nokkrar vikur í kjölfar eartilfrumueyðandi krabbameinslyfjameðferðar og meðferðar með Breyanzi (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með blóðkornagildum fyrir og eftir gjöf Breyanzi. Langvarandi frumufæð þarf að meðhöndla í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

Gammaglóbúlínlækkun

B-frumnafæð (B-cell aplasia) sem veldur gammaglóbúlínlækkun getur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá meðferð með Breyanzi. Mjög algengt er að gammaglóbúlínlækkun komi fyrir hjá sjúklingum sem fá meðferð með Breyanzi (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með þéttni immúnóglóbúlíns eftir meðferð og meðhöndla í samræmi við klínískar leiðbeiningar, þar með taldar varúðarráðstafanir vegna sýkinga, fyrirbyggjandi meðferð með sýklalyfjum og/eða uppbótarmeðferð með ónæmisglóbúlínum.

Síðkomnir illkynja sjúkdómar

Sjúklingar sem fá Breyanzi meðferð geta fengið síðkomna illkynja sjúkdóma. Fylgjast skal með sjúklingum ævilangt með tilliti til síðkominna illkynja sjúkdóma. Ef upp kemur síðkominn illkynja sjúkdómur sem á uppruna sinn í T frumu, skal hafa samband við fyrirtækið til að fá leiðbeiningar um söfnun á sýnum úr æxlum til prófunar.

Æxlislýsuheilkenni

Æxlislýsuheilkenni getur komið fyrir hjá sjúklingum sem fá CAR T meðferðir. Til að lágmarka hættu á æxlislýsuheilkenni skal gefa sjúklingum með hækkun á þvagsýru eða mikla æxlisbyrði allópúrínól eða aðra fyrirbyggjandi meðferð áður en þeir fá Breyanzi innrennsli. Fylgjast skal með einkennum æxlislýsuheilkennis og meðhöndla í samræmi við klínískar leiðbeiningar.

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð geta komið fram með innrennsli Breyanzi. Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi, geta komið fram vegna tvímetylsúlfoxíðs.

Truflanir á sermisprófum

HIV og lentiveira sem notaðar eru til að búa til Breyanzi hafa takmarkaða, stutta búta (spans) af eins erfðaeefni (RNA). Því geta ákveðin HIV kjarnsýrupróf gefið falskt jákvæða niðurstöðu hjá sjúklingum sem hafa fengið Breyanzi. Ekki skal skima sjúklinga sem hafa fengið Breyanzi fyrir HIV með prófi sem byggist á PCR.

Fyrri stofnfrumuígræðsla (hýsilsótt)

Ekki er ráðlagt að sjúklingar sem hafa gengist undir ósamgena stofnfrumuígræðslu og eru með virka bráða eða langvinna hýsilsótt fái meðferð vegna hugsanlegar hættu á að hýsilsótt ágerist vegna Breyanzi.

Langtímaeftirfylgni

Þess er vænst að sjúklingar verði skráðir í gagnagrunn og þeim fylgt eftir til þess að auðveldara verði að skilja langtímaöryggi og verkun Breyanzi.

Hjálparefni

Lyfið inniheldur 12,5 mg af natríum í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 0,6% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Lyfið inniheldur 0,2 mmól (eða 6,5 mg) af kalíum í hverju hettuglasi. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingar á kalíumskertu mataræði þurfa að hafa þetta í huga.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum hjá mönnum.

Einstofna mótEfni sem beinast gegn vaxtarþáttarviðtaka í húðþekju (and-EGFR einstofna mótEfni)

Síðari notkun and-EGFR einstofna mótEfna getur haft áhrif á langtíma varanleika CAR T frumna, en engar klínískar upplýsingar liggja fyrir.

Lifandi bóluefni

Öryggi ónæmingar með lifandi veirubóluefnum meðan á meðferð með Breyanzi stendur og eftir meðferð hefur ekki verið rannsakað. Ekki er mælt með bólusetningu með lifandi veirubóluefnum síðustu 6 vikurnar áður en eitilfrumueyðandi meðferð hefst, meðan á meðferð stendur og þar til ónæmiskerfið hefur náð bata eftir meðferð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir fyrir karla og konur

Áður en meðferð með Breyanzi er hafin verður að ganga úr skugga hvort um þungun sé að ræða hjá konum sem geta orðið þungaðar með því að framkvæma þungunarpróf.

Sjá lyfjaupplýsingar fyrir flúdarabín og cýklófosfamíð fyrir upplýsingar um þörf á öruggri getnaðarvörn hjá sjúklingum sem fá eitilfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð.

Upplýsingar um útsetningu fyrir lyfinu eru ófullnægjandi til að hægt sé að gefa ráðleggingar um hversu lengi eigi að nota getnaðarvarnar eftir meðferð með Breyanzi.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lisocabtagen maraleucels á meðgöngu. Engar dýrarrannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska hafa verið gerðar til að meta hvort það geti valdið fósturskaða þegar það er gefið á meðgöngu (sjá kafla 5.3).

Ekki er vitað hvort lisocabtagen maraleucel berst til fósturs. Ef veiruleiddar frumur berast gegnum fylgju gætu þær, út frá verkunarhætti lyfsins, valdið eiturverkunum á fóstur, að meðtaldri B-eitilfrumnafæð. Því er Breyanzi hvorki ráðlagt til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota getnaðarvarnir. Upplýsa skal konur á meðgöngu um mögulega áhættu fyrir fóstrið. Ræða skal þungun eftir meðferð með Breyanzi við lækinn sem sá um meðferðina.

Íhuga ætti að meta ónæmisglóbúlínþéttni og B-frumur hjá nýburum mæðra sem fá Breyanzi.

Brióstagjöf

Ekki er þekkt hvort lisocabtagen maraleucel skiljist út í brjóstamjólk eða flytjist yfir til barns á brjósti. Konum með barn á brjósti skal greint frá mögulegri áhættu fyrir barn á brjósti.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lisocabtagen maraleucels á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Breyanzi getur haft mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Vegna möguleika á aukaverkunum á taugakerfi þegar Breyanzi er notað, þ.m.t. breyttu hugarástandi eða flogum, ættu sjúklingar sem fá Breyanzi að forðast akstur eða notkun þungra eða hugsanlega hættulegra véla í að minnsta kosti 8 vikur eftir að Breyanzi innrennsli lýkur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar af öllum stigum voru daufkyrningafæð (67%), blóðleysi (48%), cýtókínlosunarheilkenni (39%), þreyta (38%) og blóðflagnafæð (37%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru cýtókínlosunarheilkenni (17%), heilakvilli (11%), sýking af völdum ótilgreinds sýkils (6%), daufkyrningafæð (4%), blóðflagnafæð (4%), málstol (4%), hiti (4%), bakteríusýkingar (4%), óráð (4%), skjálfti (4%), daufkyrningafæð með hita (3%) og lágþrýstingur (3%).

Algengustu aukaverkanirnar af 3. stigi eða hærra voru m.a. daufkyrningafæð (63%), blóðleysi (35%), blóðflagnafæð (29%), hvítfrumnafæð (21%), sýking af völdum ótilgreinds sýkils (9%) og daufkyrningafæð með hita (8%).

Tafla með aukaverkunum

Tíðni aukaverkana er byggð á sameinuðum gögnum úr 4 rannsóknum (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] og OUTREACH [017007]) hjá 314 fullorðnum sjúklingum innan skammtabilsins 44-120 x 10⁶ CAR+ lífvænlegar T frumur með B-stórfrumueitilæxli sem er endurkomið/svarar ekki meðferð, skilgreind sem DLBCL, PMBCL og FL3B, sem fengu skammt af lisocabtagen maraleucel. Tíðni aukaverkana úr klínískum rannsóknum er byggð á tíðni aukaverkana af öllum orsökum, þar sem hluti aukaverkana getur haft aðrar orsakir.

Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eru taldar upp hér fyrir neðan. Aukaverkanirnar eru taldar upp samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum og eftir tíðniflokkum. Tíðnin er skilgreind sem: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) og sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3: Aukaverkanir sem komu fram við notkun Breyanzi

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra ^a	Mjög algengar	Sýkingar af völdum ótilgreinds sýkils Bakteríusýkingar
	Algengar	Veirusýkingar Sveppasýkingar

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Daufkyrningafæð Blóðleysi Blóðflagnafæð Hvítfrumnafæð
	Algengar	Daufkyrningafæð með hita Eitilfrumnafæð Fibrínógenlækkun Blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi	Mjög algengar	cýtókínlosunarheilkenni Gammaglóbúlínlækkun
	Sjaldgæfar	Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti
Efnaskipti og næring	Algengar	Blóðfosfatlækkun
	Sjaldgæfar	Æxlislýsuheilkenni
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Svefnleysi Óráð ^b
	Algengar	Kvíði
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur ^c Heilakvilli ^d Sundl ^e Skjálfti ^f
	Algengar	Málstol ^g Útlægur taugakvilli ^h Sjóntruflanir ⁱ Hreyfiglöp ^j Bragðtruflun ^k Heilkenni litla heila (cerebellar syndrome) ^l Heilaeðaröskun ^m Krampi ⁿ
	Sjaldgæfar	Andlitslömum Heilabjúgur
Hjarta	Mjög algengar	Hraðtaktur
	Algengar	Hjartsláttartruflanir ^o Hjartavöðvakvilli
Æðar	Mjög algengar	Lágþrýstingur Háþrýstingur
	Algengar	Segamyndun ^p
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Hósti Mæði ^q
	Algengar	Fleiðruvökvi Súrefnisskortur Lungnabjúgur
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði Hægðatregða Niðurgangur Kviðverkir Uppköst
	Algengar	Blæðing í meltingarvegi ^r
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Útbrot

Flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkun
Nýru og þvaggfæri	Mjög algengar	Bráðar nýrnaskemmdir ^s
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Preyta Sótthiti Bjúgur ^t
	Algengar	Hrollur
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Algengar	Innrennslistengd viðbrögð

^a Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra eru flokkaðar samkvæmt grófflokkuðu MedDRA-hugtaki (HLGT, high level group term)

^b Óráð felur í sér æsing, óráð, hugvillu, vistarfirringu, ofskynjanir, ofsjónir, skapstýggð og eirðarleysi

^c Höfuðverkur felur í höfuðverk, mígreni og skútahöfuðverk

^d Heilakvilli felur í sér minnisleysi, röskun á vitsmunastarfsemi, ruglástand, afsjálfgun/óraunveruleikaform, skerta meðvitund, skerta athygli, heilakvilla, flatt geðslag (flat affect), svefnhöfga, innlyksuheilabólgu, meðvitundarleysi, minnisskerðingu, andlega skerðingu, breytingu á andlegu ástandi, vænisýki, svefndruna og hugstol

^e Sundl felur í sér sundl, tilfinning um yfirlíð og yfirlíð

^f Skjálfti felur í sér eðlislægan skjálfta, starfsríðu, hvíldarskjálfta og skjálfta

^g Málstol felur í sér málstol, óskipulagt tal, tormæli, raddtruflun, hægt tal

^h Útlægur taugakvilli felur í sér ofurskynnæmi, snertiskynsminnkun, vanviðbrögð, útlægan taugakvilla, náladofa, útlægan hreyfitaugakvilla, útlægan skyntaugakvilla og skyntap

ⁱ Sjóntruflanir fela í sér blindu, einhliða blindu, lömun á samverkun augna (gaze palsy), ljósopsvíkkun, augntin, þokusýn, sjónsviðsskerðingu og sjónskerðingu

^j Hreyfiglöp fela í sér hreyfiglöp og truflun á göngulagi

^k Bragðtruflun felur í sér bragðskynstruflun, bragðtruflun

^l Hnykilsheilkenni (cerebellar syndrome) felur í sér jafnvægisröskun, skiptihreyfingagetuskerðingu (dysdiadochokineses), hreyfitruflun, rangseilingu, skerta samhæfingu handa og augna

^m Heilaæðaröskun felur í sér heiladrep, segamyndun í bláæð í heila, blæðingu innan höfuðkúpu og tímabundin blóðþurrð í heila

ⁿ Krampi felur í sér krampa og síflog

^o Hjartsláttartruflanir fela í sér hjartsláttartruflanir, gáttatif, algjört gáttasleglarof, annars stigs gáttasleglarof, ofanslegilshraðtakt og sleglahraðslátt

^p Segamyndun felur í sér segamyndun í djúpum bláæðum, blóðrek, lungnablóðrek, segamyndun, segamyndun í holæð og segamyndun í bláæð í útlím

^q Mæði felur í sér bráða öndunarbílun, mæði, áreynslumæði og öndunarbílun

^r Blæðing í meltingarvegi felur í sér blæðingu úr magasári, blæðingu í meltingarvegi, blóðhægðir, sortusaur, endaparmsblæðingu og blæðingu frá efri hluta meltingarvegjar

^s Bráðar nýrnaskemmdir fela í sér bráðar nýrnaskemmdir, aukið kreatínín í blóði, minnkaðan gaukulsíunarhraða, nýrnabilun, skerta nýrnastarfsemi og nýrnaskemmdir

^t Bjúgur felur í sér útbreiddan bjúg, staðbundinn bjúg, bjúg, bjúg í kynfærum, bjúg í útlímum, þrota í útlímum, bjúg í pungu og þrota.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Cýtókínlosunarheilkenni

Cýtókínlosunarheilkenni kom fram hjá 39% sjúklinga, þar af fengu 3% cýtókínlosunarheilkenni af 3. eða 4. stigi (alvarlegt eða lífshættulegt). Engin dauðsföll áttu sér stað. Á meðal sjúklinganna sem létust eftir að hafa fengið Breyanzi voru 4 með yfirstandandi cýtókínlosunarheilkenni þegar þeir létust. Miðgildi tíma fram að upphafi cýtókínlosunarheilkennis var 5 dagar (á bilinu 1 til 14 dagar) og miðgildi tímalengdar var 5 dagar (á bilinu 1 til 17 dagar).

Algengustu einkenni cýtókínlosunarheilkennis eru sóttthiti (37%), lágbrýstingur (18%), hraðsláttur (13%), kuldahrollur (10%) og súrefnisskortur (9%). Sjá kafla 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð.

Í klínískum rannsóknum fengu 57 af 314 (18%) sjúklingum tocilizúmab og/eða barkstera vegna cýtókínlosunarheilkennis eftir innrennsli með Breyanzi. Þrjátíu og þrír (11%) sjúklingar fengu eingöngu tocilizúmab, 21 (7%) fékk tocilizúmab og barkstera og 3 (1%) fengu eingöngu barkstera.

Aukaverkanir á taugakerfið

Eituráhrif á taugakerfið í tengslum við CAR T frumur kom fyrir hjá 26% sjúklinga sem fengu Breyanzi samkvæmt mati rannsakanda, þar með talið af 3. eða 4. stigi hjá 10% sjúklinga (engin banvæn tilvik). Miðgildi tímans fram að fyrsta tilvikinu var 9 dagar (á bilinu 1 til 66 dagar); 99% allra eituráhrifa á taugakerfi komu fram á fyrstu 8 vikunum eftir innrennsli Breyanzi. Miðgildi tímalengdar eituráhrifa á taugakerfi var 10 dagar (á bilinu 1 til 84 dagar).

Algengustu eituráhrifin á taugakerfið voru meðal annars heilakvilli (17%), skjálfti (10%), málstol (9%), óráð (6%), hreyfiglöp (4%), sundl (3%) og höfuðverkur (3%). Krampar (1%) og heilabjúgur (0,3%) hafa einnig komið fyrir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Breyanzi. Sjá kafla 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð eituráhrifa á taugakerfi.

Daufkyrningafæð með hita og sýkingar

Daufkyrningafæð með hita kom fyrir hjá 9% sjúklinga eftir að þeir fengu Breyanzi. Sýkingar (öll stig) komu fyrir hjá 39% sjúklinga. Sýkingar af 3. stigi eða hærra komu fyrir hjá 12% sjúklinga. Sýkingar af 3. stigi eða hærra af völdum ótilgreinds sýkils komu fyrir hjá 9% sjúklinga, bakteríusýkingar komu fyrir hjá 4% sjúklinga, sveppasýkingar komu fyrir hjá 1% sjúklinga og veirusýkingar hjá 0,6% sjúklinga.

Greint var frá tækifærissýkingum (öll stig) hjá 4% af sjúklingunum 314 sem fengu Breyanzi í sameinuðu DLBCL rannsóknunum þar sem tækifærissýkingar af 3. stigi eða hærra komu fyrir hjá 2% sjúklinga.

Tilkynnt var um fjórar banvænar sýkingar hjá sjúklingunum 314 sem fengu meðferð með Breyanzi í sameinuðu DLBCL rannsóknunum. Þar af var greint frá einni sem banvænni tækifærissýkingu. Sjá kafla 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð.

Langvarandi frumufæð

Frumufæð á 3. stigi eða hærra sem var til staðar á degi 29 eftir gjöf Breyanzi kom fyrir hjá 39% sjúklinga og fól í sér blóðflagnafæð (31%), daufkyrningafæð (20%) og blóðleysi (6%). Sjá kafla 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð.

Af 275 sjúklingum sem fengu meðferð í TRANSCEND og TRANSCEND WORLD (hópur 1 og hópur 3) þar sem fyrirliggjandi voru rannsóknarniðurstöður á degi 29 fyrir blóðflagnafæð af 3.-4. stigi (n = 88), daufkyrningafæð af 3.-4. stigi (n = 60) eða blóðleysi af 3.-4. stigi (n = 18) og þar sem rannsóknarniðurstöður úr eftirfylgni lágu fyrir, var miðgildi tímans (lágmark, hámark) fram að bata (blóðfrumnafeð lækkaði í 2. stig eða minna) var sem hér segir í dögum: blóðflagnafæð 41 dagar (5, 328), daufkyrningafæð 29 dagar (2, 336) og blóðleysi 33 dagar (3, 150).

Gammaglóbúlínlækkun

Gammaglóbúlínlækkun kom fyrir hjá 12% sjúklinga. Sjá kafla 4.4 fyrir leiðbeiningar um eftirlit og meðferð.

Mótefnamyndun

Breyanzi getur kallað fram mótefni gegn lyfinu. Í TRANSCEND og TRANSCEND WORLD var vessabundin mótefnamyndun Breyanzi mæld með því að ákvarða and-CAR mótefni fyrir og eftir

lyfjagjöf. Í sameinuðu rannsóknunum, greindust mótefni gegn meðferðinni (anti-therapeutic antibodies, ATA) sem voru til staðar hjá 9% (29/309) sjúklinga og mótefni gegn meðferðinni sem meðferðin framkallaði eða örvaði hjá 15% (46/304) sjúklinga. Tengslin milli stöðu mótefna gegn meðferðinni og verkunar, öryggis eða lyfjahvarfa voru ekki afgerandi vegna takmarkaðs fjölda sjúklinga með ATA.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu [samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig](#), sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar úr klínískum rannsóknum liggja fyrir um ofskömmun Breyanzi.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: **Liggur ekki fyrir**

Verkunarháttur

Breyanzi er ónæmisméðferð með samgena, erfðabreyttum frumum sem beinast að CD19, sem gefin er sem skilgreind samsetning til að draga úr breytileika á skammti CD8+ og CD4+ T frumna. CAR (blendingsmótefnavakaviðtaki) samanstendur af músa FMC63 stakri keðju breytilegra búta (scFv) afleiddu frá einstofna mótefni, IgG4 hjörusvæði, CD28 hneppi fyrir flutning yfir himnur, 4-1BB (CD137) hjálparboðshneppi og CD3 zeta virkjunarhneppi. CD3 zeta boðsending er þýðingarmikil til þess að koma af stað virkjun T frumna og virkni gegn æxlum en 4-1BB (CD137) boðsending eykur frumuvöxt (expansion) og varanleika Breyanzi (sjá einnig kafla 5.2).

Binding CAR við CD19 sem tjáð er á frumuyfirborði æxlis og eðlilegra B-frumna framkallar virkjun og fjölgun CAR T frumna, losun bólguhvetjandi cýtókína og dráp á markfrumum.

Verkun og öryggi

TRANSCEND

Verkun gegn æxlum og öryggi Breyanzi var metið í opinni, fjölsetra, einarma rannsókn TRANSCEND (017001) hjá sjúklingum með ágengt B-stórfrumueitilæxli sem er endurkomið/svarar ekki meðferð (relapsed/refractory, R/R) og sem ekki er af Hodgkins gerð (non-Hodgkin lymphoma, NHL). Hæfir sjúklingar voru ≥ 18 ára með R/R DLBCL ekki skilgreint á annan hátt, samkvæmt flokkun WHO 2008 m.a. DLBCL af völdum hægfara eitilæxlis (ummynduðu úr eitilbúaeitilæxli, randbeltiseitilæxli, langvinnu eitilfrumuhvítblæði/smáeitilfrumuhvítblæði, Waldenströms risaglóbúlíndreyra eða öðru) og B-frumu eitilæxli af háu stigi, frumkomnu B-stórfrumueitilæxli í miðmæti (PMBCL) og eitilbúaeitilæxli af stigi 3B (FL3B), sem höfðu fengið að minnsta kosti 2 meðferðir eða eftir samgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu. Sjúklingar með aðrar undirgerðir DLBCL voru ekki með í rannsókninni og hlutfall ávinnings og áhættu hefur ekki verið staðfest. Í rannsókninni voru sjúklingar með ECOG færnistöðu ≤ 2 , fyrri samgena og/eða ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (allogenic haematopoietic stem cell transplant, HSCT) og aðkomin eitilæxli í miðtaugakerfi. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð sem beinist að CD19 voru hæfir svo framarlega sem jákvætt CD19 var staðfest með æxlissýni einhvern tímann eftir meðferðina sem beinist að CD19.

Rannsókninni útilokað sjúklinga sem voru með kreatínínúthreinsun minni en 30 ml/mín., alanínamínótransferasa > 5-föld efri mörk eðlilegs gildis eða útfallsbrot vinstri slegils < 40%.

Engin lágmarkskrafa var gerð um fjölda blóðkorna, sjúklingar gátu tekið þátt í rannsókninni ef þeir voru með nægilega góða virkni í beinmerg til að fá eitilfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð samkvæmt mati rannsóknaraðila. Sjá töflu 4 fyrir lýðfræðilega og sjúkdómstengda eiginleika í upphafi rannsóknarinnar.

Meðferðin fól í sér eitilfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð, flúdarabín 30 mg/m²/sólarhring og cýklófosfamíð 300 mg/m²/sólarhring í 3 daga og síðan Breyanzi 2 til 7 dögum síðar. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með skammti á bilinu 44-120 × 10⁶ CAR+ lífvænlegar T frumur var miðgildisskammtur Breyanzi 87 × 10⁶ CAR+ lífvænlegar T frumur.

Krabbameinsmeðferð til sjúkdómshemlunar (brúunarmeðferð) var heimiluð milli blóðfrumuskiljunar og eitilfrumnaeyðingar. Af 229 sjúklingum sem fengu meðferð með Breyanzi fengu 60% sjúkdómshamlandi krabbameinsmeðferð þar sem tegund og meðferðarlengd brúunarmeðferðar var samkvæmt ákvörðun rannsakanda.

Miðgildi tímans frá hvítfrumuskiljun og þar til lyfið var fáanlegt var 24 dagar (á bilinu 17 til 51 dagar). Að auki var miðgildi tíma frá hvítfrumuskiljun fram að innrennsli 38,5 dagar (á bilinu 27 til 156 dagar).

Af þeim 298 sjúklingumsem gengust undir hvítfrumuskiljun og Breyanzi var framleitt fyrir í skömmtum á bilinu 44-120 × 10⁶ CAR+ lífvænlegar T frumur fengu 229 sjúklingar Breyanzi og 69 sjúklingar fengu það ekki. Hjá þessum 69 sjúklingum voru 27 tilvik þar sem framleiðsla lyfsins tókst ekki, þar af voru 2 sjúklingar sem ekki fengu Breyanzi og 25 sjúklingar sem fengu meðferð með rannsóknarlyfi sem uppfyllti ekki kröfur fyrir losun. Fjörutíu og tveir aðrir sjúklingar fengu ekki meðferð með Breyanzi, algengustu ástæðurnar voru dauðsföll (n = 29) eða fylgikvillar sjúkdóms (n = 6).

Fjöldi sjúklinga sem var hægt að meta með tilliti til verkunar var 216 (verkunarhópur (Efficacy set)). Þrettán sjúklinga var ekki hægt að meta með tilliti til verkunar, þar á meðal 10 sjúklingar sem voru ekki með jákvæðan sjúkdóm samkvæmt jáeindaskönnun (PET+) í upphafi rannsóknar eða staðfestingu á PET+ sjúkdómi eftir krabbameinsmeðferð til sjúkdómshömlunar samkvæmt óháðri matsnefnd (IRC) og 3 af öðrum ástæðum.

Í töflu 4 er samantekt á eiginleikum sjúklinga og sjúkdóms við upphaf TRANSCEND rannsóknarinnar.

Tafla 4: Lýðfræðilegir og sjúkdómstengdir eiginleikar við upphaf TRANSCEND rannsóknarinnar

Eiginleikar	Allir sem gengust undir hvítfrumnasöfnun (N=298)	Þeir sem fengu meðferð með Breyanzi (N=229)
Miðgildi aldurs, ár (bil)	62,0 (18; 82)	62,0 (18; 82)
≥ 65 ára, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 ára, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Kyn, n (%)		
Karl	197 (66,1)	153 (66,8)
Kona	101 (33,9)	76 (33,2)

Eiginleikar	Allir sem gengust undir hvítfrumnasöfnun (N=298)	Þeir sem fengu meðferð með Breyanzi (N=229)
Fyrri HSCT, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Samgena HSCT	100 (33,6)	84 (36,7)
Ósamgena HSCT	11 (3,7)	8 (3,5)
ECOG færniastaða		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Vefjafraeðileg undirgerð sjúkdóms, n (%)		
DLBCL, ekki skilgreint á annan hátt	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL ummyndað úr hægfara eítílæxli	87 (29,2)	60 (26,2)
B-frumu eítílæxli af háu stigi ^a	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Miðgildi fjölda fyrri meðferða (bil)	3 (1-12)	3 (1-8)
Tornæmt gagnvart krabbameinslyfjameðferð (chemorefractory) ^b , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Svarar ekki meðferð, n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Endurkomið ^d , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Afleidd eítílæxli í miðtaugakerfi þegar innrennsli Breyanzi var gefið, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Aldrei náð fullri svörun (complete response, CR) við fyrri meðferðum, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^a MYC og BCL2 og/eða BCL6 umröðun í vefjagerð DLBCL.

^b Skilgreining á tornæmt gagnvart krabbameinslyfjameðferð er stöðugur eða framsækinn sjúkdómur fram að síðustu meðferð sem inniheldur krabbameinslyf eða endurkoma sjúkdóms < 12 mánuðum eftir samgena stofnfrumuígræðslu.

^c Sjúkdómurinn var þrálátur ef sjúklingur náði minna en fullri svörun við síðustu fyrri meðferð.

^d Sjúkdómurinn var endurtekinn ef sjúklingur náði fullri svörun við síðustu fyrri meðferð.

Verkun var metin út frá aðalendapunkti, heildarsvörunartíðni (overall response rate, ORR), og aukaendapunktum sem fólu í sér hlutfall fullrar svörunar (complete response, CR) og lengd svörunar (duration of response, DoR) að mati óháðrar matsnefndar (tafla 5 og mynd 1). Miðgildistími eftirfylgni í rannsókninni var 19,9 mánuðir (á bilinu 0,2 til 45,2 mánuðir).

Tafla 1: TRANSCEND rannsóknin: Svörunarhlutfall, tímalengd svörunar (IRC-mat)

	Allir sem gengust undir hvítfrumnasöfnun (N=298)	Verkunarhópur (N=216)
Heildarsvörunarhlutfall^a, n (%) [95% CI]	179 (60,1) [54,3; 65,7]	157 (72,7) [66,2; 78,5]
Full svörun (CR), n (%) [95% CI]	128 (43,0) [37,3; 48,8]	115 (53,2) [46,4; 60,0]
Hlutasvörun, n (%) [95% CI]	51 (17,1) [13,0; 21,9]	42 (19,4) [14,4; 25,4]
Tímalengd svörunar (DOR)^{a,b} (mánuðir)	n=179	n=157
Miðgildi [95% CI] ^c	16,8 [8,0; NR]	20,2 [8,2; NR]
Bil	0,0; 27,4	0,0; 27,4
DOR ef besta svörun er CR^{a,b} (mánuðir)	n=128	n=115
Miðgildi [95% CI] ^c	26,1 [23,1; NR]	26,1 [23,1; NR]
Bil	0,0; 27,4	0,0; 27,4

CI=confidence interval: öryggisbil; CR=complete response: full svörun; IRC=mat óháðrar endurskoðunarnefndar; KM=Kaplan-Meier; NR=náðist ekki

^a Skv. Lugano 2014 viðmiði samkvæmt mati IRC.

^b Litið var á dauðsföll eftir upphaf krabbameinsmeðferðar sem tilvik.

^c KM aðferð var notuð til að fá fram tvíhliða 95% CI.

+ Yfirstandandi.

Miðgildi tímans fram að svörun (fullri svörun eða hlutasvörun [PR]) var 1,0 mánuður (á bilinu 0,7 til 8,9 mánuðir). Miðgildi tímans fram að fullri svörun var 1,0 mánuður (á bilinu 0,8 til 12,5 mánuðir). Tímalengd svörunar var lengri hjá sjúklingum sem náðu fullri svörun, samanborið við sjúklinga sem mest náðu hlutasvörun.

Sex sjúklingar með afleidd eítílæxli í miðtaugakerfi fengu meðferð og voru metnir með tilliti til verkunar í TRANSCEND rannsókninni. Þrír af þessum sex sjúklingum náðu fullri svörun; 2 af hverjum 3 sjúklingum náðu varanlegu sjúkdómshléi í 23 mánuði sem var enn yfirstandandi við lok rannsóknarinnar. Upplýsingar um öryggi hjá þessum sjúklingum með afleidd eítílæxli í miðtaugakerfi voru í samræmi við það sem kom fram hjá heildarþýðinu.

Í verkunarhópnum voru niðurstöður fyrir heildarsvörunartíðni fyrir PMBCL 79% (11/14 sjúklingar) og fyrir FL3B 100% (4/4 sjúklingar). Hlutfallið fyrir fulla svörun var 50% fyrir PMBCL og 100% fyrir FL3B. Samræmi var á öryggi hjá undirflokkunum.

Hjá verkunarhópnum var heildarsvörunartíðni hjá sjúklingum með DLBCL ummyndað úr hægfara eítílþúaeítílæxli (tFL) 86% (38/44 sjúklingum), randbeltiseítílæxli (tMZL) 43% (3/7 sjúklingum), langvinnu eítílfrumuhvítblæði/smáfrumuhvítblæði (tCLL/SLL) 50% (2/4 sjúklingum) og Waldenströms risaglóbúlíndreyra (WM) 50% (1/2 sjúklingum). Tíðni fullrar svörunar var 61,4% fyrir tFL, 29% fyrir tMZL, 25% fyrir tCLL/SLL (Richters heilkenni) og 0% fyrir WM. Samræmi var á öryggi hjá öllum undirhópum. Varanlegt sjúkdómshlé (þ.e. tímalengd svörunar \geq 12 mánuðir) kom fram hjá sjúklingum með tFL and tMZL en mjög takmörkuð reynsla er þó hjá sjúklingum með tCLL/SLL (4 sjúklingar) og tWM (2 sjúklingar) þar sem tímalengd svörunar var að hámarki 2 og 5,3 mánuðir, í sömu röð. Samræmi var á öryggi hjá öllum undirhópum.

Í klínískum rannsóknum á Breyanzi voru 89 (39%) af 229 sjúklingum í TRANSCEND 65 ára eða eldri og 19 (8%) 75 ára eða eldri. Öryggi og verkun Breyanzi hjá þessum sjúklingum og yngri sjúklingum var sambærilegt.

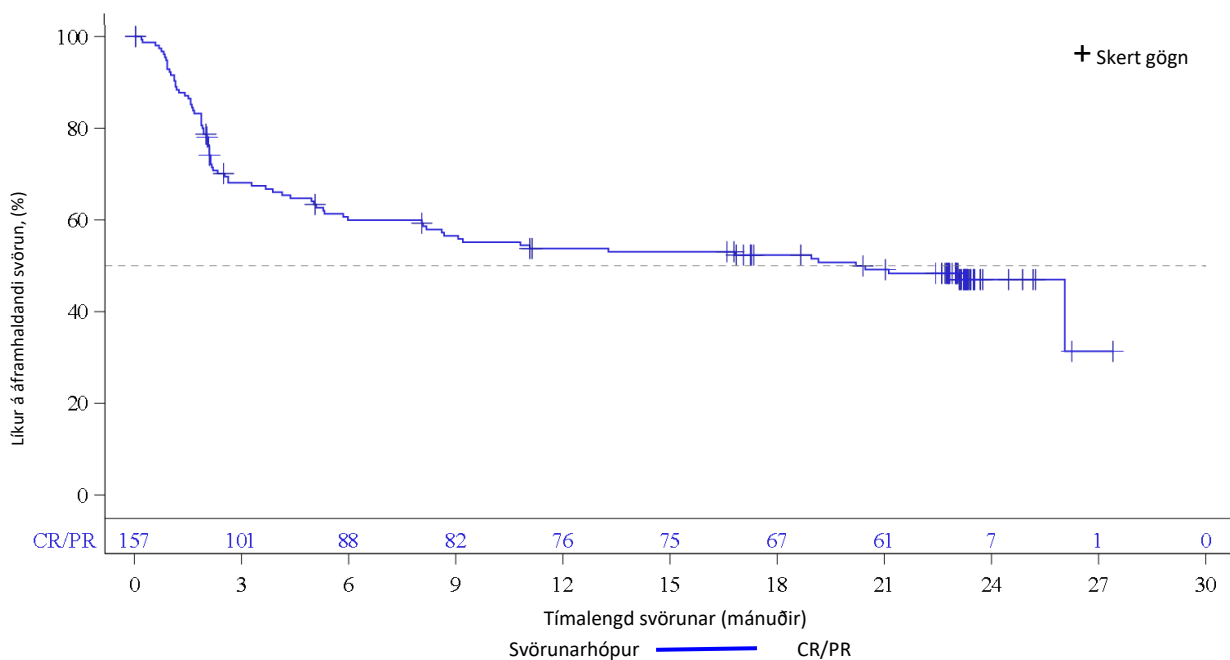
Ellefu sjúklingar höfðu áður fengið meðferð sem beinist að CD19 og niðurstöður fyrir verkun og öryggi voru svipaðar og hjá öllu þýðinu. Allir sjúklingarnir voru með CD19 tjáningu fyrir innrennsli með Breyanzi.

Takmörkuð reynsla er af notkun Breyanzi hjá sjúklingum með ECOG færnis skor 2 fyrir blóðfrumuskiljun (4 sjúklingar) og fyrir ósamgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (8 sjúklingar).

Hjá 229 sjúklingum sem fengu meðferð með Breyanzi fengu flestir (n = 209) Breyanzi innan ráðlagðs CD4: CD8 hlutfalls á bilinu 0,8 til 1,2. Takmörkuð reynsla er af notkun Breyanzi umfram þetta CD4:CD8 hlutfallsbil (n = 19 yfir 1,2; n = 1 undir 0,8) sem takmarkar því túlkun upplýsinga hjá þessum undirhóp.

Af sjúklingunum 115 sem náðu fullri svörun náðu 82 (71%) sjúkdómshléi sem stóð í að minnsta kosti 6 mánuði og 72 (63%) náðu sjúkdómshléi sem stóð yfir í að minnsta kosti 12 mánuði.

Mynd 1: Tímalengd svörunar fyrir þá sem sýndu svörun samkvæmt IRC-mati, TRANSCEND verkunarhópur



CR = full svörun; PR = hlutasvörun.

Lítið var á dauðsföll eftir upphaf krabbameinsmeðferðar sem tilvik

Ellefu sjúklingar með sögu um lifrabólgu B eða lifrabólgu C fengu meðferð með Breyanzi án endurvirkjunnar lifrabólgu, á meðan þeir fengu veirubælandi meðferð í samræmi við klínískar leiðbeiningar (sjá kafla 4.4).

TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD er yfirstandandi, einarma, fjölsetra, 2. stigs rannsókn. Tilgangur þýðis 1 er að veita klínísku reynslu af Breyanzi í Evrópu til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með 3L+ B-stórfrumueitilæxli, skilgreint sem R/R DLBCL (DLBCL ekki skilgreint á annan hátt [de novo], umbreytt FL), B-frumueitilæxli af háu stigi með MYC og BCL2 og/eða BCL6 umröðun í vefjagerð DLBCL og FL3B samkvæmt flokkun WHO 2016. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð sem

beinist að CD19 voru útilokaðir. Sjá töflu 6 hér að neðan fyrir lýðfræðilega og sjúkdómstengda eiginleika við upphaf rannsóknarinnar.

Tafla 6: Lýðfræðilegir og sjúkdómstengdir eiginleikar við upphaf TRANSCEND WORLD rannsóknarinnar (þýði 1)

Eiginleikar	Allir sem gengust undir hvítfrumnasöfnun (N=45)	Þeir sem fengu meðferð með Breyanzi (N=36)
Miðgildi aldurs, ár (bil)	64,0 (26; 73)	61,5 (26,0; 72,0)
≥ 65 ára, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 ára, n (%)	0	0
Kyn, n (%)		
Karl	30 (66,7)	25 (69,4)
Kona	15 (33,3)	11 (30,6)
Fyrri HSCT, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
Samgena HSCT	14 (31,1)	12 (33,3)
Ósamgena HSCT	0	0
ECOG færniastaða (við skimun)		
ECOG 0-1, n (%)	26 (57,8)	19 (52,8)
ECOG 2, n (%)	18 (40,0)	16 (44,4)
	1 (2,2)	1 (2,8)
Vefjafræðileg undirgerð sjúkdóms, n (%)		
DLBCL, ekki skilgreint á annan hátt	36 (80,0)	31 (86,1)
B-frumu eitilæxli af háu stigi	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Tornæmt gagnvart krabbameinslyfjameðferð (chemorefractory) ^b , n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
Svarar ekki meðferð, n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Endurkomið ^d , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^a MYC og BCL2 og/eða BCL6 umröðun í vefjagerð DLBCL.

^b Skilgreining á tornæmi gagnvart krabbameinslyfjameðferð er stöðugur eða framsækinn sjúkdómur fram að síðustu meðferð sem inniheldur krabbameinslyf eða endurkoma sjúkdóms < 12 mánuðum eftir samgena stofnfrumuígræðslu.

^c Sjúkdómurinn var þrálátur ef sjúklingur náði minna en fullri svörun við síðustu fyrri meðferð.

^d Sjúkdómurinn var endurtekinn ef sjúklingur náði fullri svörun við síðustu fyrri meðferð.

Við lokadag nýjstu gagnasöfnunar (4. janúar 2021) höfðu 45 sjúklingar í þýði 1 gengist undir hvítfrumuskiljun og 36 sjúklingar fengið meðferð með Breyanzi, með miðgildistíma eftirfylgni 11,6 mánuðir. Miðgildi tímans frá hvítfrumnasöfnun og þar til lyfið var fánlegt var 29 dagar (á bilinu 24 til 38 dagar). Í hópnum sem fékk meðferð með Breyanzi meðferð var heildarsvörunartíðnin 61,1% (95% CI: 43,5; 76,9) og hlutfallið fyrir fulla svörun var 33,3% (95% CI: 18,6; 51,0). Sjúkdómsbyrðin og lýðfræðilegir eiginleikar við upphaf rannsóknar gáfu til kynna langt genginn, ágengan sjúkdóm.

Öryggi Breyanzi var í samræmi við öryggi hjá heildarþýðinu í sameinuðu rannsóknunum. Sjá kafla 4.8 varðandi aukaverkanir í tengslum við lisocabtagen maraleucel.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Breyanzi hjá einum eða fleiri undirhópum barna sem vega að minnsta kosti 6 kg við meðferð á æxlisvexti þroskaðra B-frumna (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Eftir innrennsli í TRANSCEND sýndi Breyanzi fram á frumuvöxt (expansion) í upphafi og í kjölfarið minnkun í tveggja fasa veldisfalli (bi-exponential). Miðgildi tíma hámarksfrumuvaxtar í útæðablóði kom fram 11 sólahringum eftir fyrsta innrennslið. Breyanzi var til staðar í útæðablóði í allt að 2 ár.

Þeir sem sýndu svörun (N=150) höfðu 2,85-falt hærra miðgildi C_{max} samanborið við þá sem sýndu ekki svörun (N=45) (33.766,0 samanborið við 11.846,0 eintök/ μ g). Þeir sem sýndu svörun höfðu 2,22-falt hærra miðgildi AUC_{0-28d} samanborið við þá sem ekki sýndu svörun (257.769,0 samanborið við 116.237,0 sólahring*eintök/ μ g).

Sjúklingar < 65 ára (N=145) höfðu 2,93-falt og 2,35-falt hærra miðgildi C_{max} og AUC_{0-28d} , í sömu röð, samanborið við sjúklinga \geq 65 ára (N=102, þ.m.t. 77 sjúklingar á aldrinum 65 – 74 ára, 24 á aldrinum 75 – 84 ára og 1 á aldrinum > 85 ára). Ekki sáust greinileg tengsl kyns og líkamsþyngdar við C_{max} og AUC_{0-28d} .

5.3 Forklínískar upplýsingar

Prófanir á eiturverkunum á erfðaeftniog krabbameinsvaldandi áhrifum voru ekki gerðar.

In vitro rannsóknir á frumuvexti (expansion) frá heilbrigðum gjöfum og sjúklingum bentu ekki til umbreytinga og/eða ódauðleika og engin leitni í innlimun hjá genum sem var höfð sérstök gát á í Breyanzi T frumum.

Í ljósi eðlislægra eiginleika lyfsins, voru engar forklínískar rannsóknir gerðar á áhrifum á frjósemi, æxlun og þroska.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Cryostor CS10
Natríumklóríð
Natríumglúkónat
Natríumasetat þríhýdrat
Kalíumklóríð
Magnesíumklóríð
Mannaalbúmín
N-asetýl-DL-trýptófan
Kaprýlsýra
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas þegar það er geymt í gufufasa fljótandi köfnunarefnis

13 mánuðir.

Eftir affrystingu

Lyfið á að gefa strax eftir affrystingu. Geymslutími og geymsluaðstæður við notkun skulu ekki að fara yfir 2 klukkustundir við stofuhita (15°C-25°C).

Má ekki frysta aftur.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Breynti verður að geyma og flytja frosið í fljótandi köfnunarefni ($\leq -130^\circ\text{C}$) og það verður að haldast frosið þar til sjúklingurinn er tilbúinn fyrir meðferðina til þess að tryggja að lífvænlegar frumur séu fyrirbyggjandi fyrir gjöf lyfsins. Má ekki frysta aftur eftir að lyfið hefur verið affryst.

Fyrir geymsluskilyrði eftir affrystingu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Breynti er í hettuglösum úr hringlaga ólefín blandfjölliðu sem geymd eru í verndandi frystilausn (cryopreservation). Hvert 5 ml hettuglas inniheldur 4,6 ml af frumuördreifun.

CAR+ lífvænlegar T frumur (CD8+ frumuþáttur og CD4+ frumuþáttur) eru í sér öskjum sem innihalda allt að 4 hettuglös af hvorum frumuþætti, sem fer eftir styrkleika CAR+ lífvænlegra T frumna í lyfinu sem geymt er í verndandi frystilausn.

Öskjur með CD8+ frumuþátt og CD4+ frumuþátt eru í sameiginlegri ytri öskju.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er handleikið og gefið

- Breynti á að flytja innan sjúkrahússins/læknastofunnar í lokuðu, óbrjótanlegu, vatnsheldu íláti.
- Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Breynti eiga að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (nota hanska, hlífðarfatnað og hlífðargleraugu) til þess að forðast hugsanlega útbreiðslu smitsjúkdóma.

Undirbúningur fyrir gjöf

Áður en hettuglösín eru affryst

- Staðfestið að auðkenni sjúklingsins samsvari sérstökum auðkennandi upplýsingum um sjúklinginn sem eru á flutningsumbúðunum.
- Breynti er gert úr CAR+ lífvænlegum T frumum og er samsett úr aðskildum CD8+ og CD4+ frumuþáttum, sérstakt vottorð er fyrir hendi um afhendingu til innrennslis fyrir hvorn frumuþátt. Lesið vottorðið (fest innan í flutningsumbúðunum) fyrir upplýsingar um fjölda sprautu sem þarf og magn CD8+ og CD4+ frumuþátta sem á að gefa (merkimiðar fyrir sprautur fylgja vottorðinu).
- Staðfestið innrennslistímamann fyrirfram og stillið upphafstíma fyrir affrystingu Breynti þannig að það verði tilbúið til innrennslis þegar sjúklingurinn er tilbúinn.

Athugið: Þegar hettuglösin með CAR+ lífvænlegum T frumum (CD8+ og CD4+ frumuþættir) hafa verið tekin úr frysti, þarf að affrysta lyfið að fullu og gefa frumurnar innan 2 klukkustunda.

Hettuglösin affryst

- Staðfestið að auðkenni sjúklings sé í samræmi við auðkennandi upplýsingar fyrir sjúkling á ytri öskjunni og vottorði fyrir afhendingu til innrennslis.
- Takið öskjurnar með CD8+ frumuþætti og CD4+ frumuþætti úr ytri öskjunni.
- Opnið hvora innri öskju fyrir sig og skoðið hettuglösin með tilliti til skemmda. Ef hettuglösin eru skemmd skal hafa samband við fyrirtækið.
- Takið hettuglösin varlega úr öskjunum, komið þeim fyrir á verndandi hlífðarmottu (protective barrier bad) og affrystið við stofuhita. Affrystið öll hettuglösin á sama tíma. **Gætið þess að halda CD8+ og CD4+ frumuþáttunum aðskildum.**

Undirbúningur skammts

- Hugsanlega er þörf á fleiri en einu hettuglasi af CD8+ og CD4+ frumuþáttum til að ná fullum skammti, en það fer eftir styrkleika CAR+ lífvænlegra frumna í hvorum frumuþætti. Útbúa á sérstaka sprautu fyrir hvert hettuglas með CD8+ eða CD4+ frumuþætti.

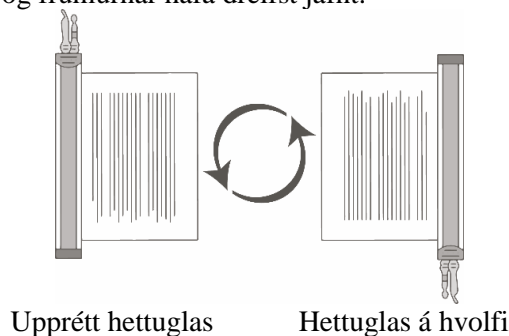
Athugið: Magnið sem á að draga upp og gefa með innrennslis getur verið mismunandi fyrir hvorn frumuþátt.

- Hvert 5 ml hettuglas inniheldur í heild 4,6 ml af CD8+ eða CD4+ frumuþáttum T frumna sem hægt er að draga upp. Vottorð fyrir afhendingu til innrennslis fyrir hvorn frumuþátt sýnir magn (ml) af frumum sem á að draga upp í hverja sprautu. Notið minnstu sprautuna með Luer-lock enda (1 ml til 5 ml) til að draga tilgreint magn úr hverju hettuglasi. Ekki á að nota 5 ml sprautu fyrir minna magn en 3 ml.
- **Undirbúið sprautu/sprautur með CD8+ frumuþætti fyrst.** Staðfestið að auðkenni sjúklings á merkimiða sprautunnar fyrir CD8+ frumuþátt samsvari auðkenni sjúklings á merkimiða hettuglassins með CD8+ frumuþætti. Festið merkimiðana fyrir sprautuna með CD8+ frumuþætti á sprautuna áður en nauðsynlegt magn er dregið upp í sprautuna.
- Endurtakið ferlið fyrir CD4+ frumuþáttinn.

Athugið: Mikilvægt er að staðfesta að magnið sem dregið er upp fyrir hvorn frumuþátt samsvari því magni sem tilgreint er í viðkomandi vottorði fyrir afhendingu til innrennslis.

Nauðsynlegt magn af frumum úr hverju hettuglasi er dregið upp í aðskildar sprautur samkvæmt eftirfarandi leiðbeiningum:

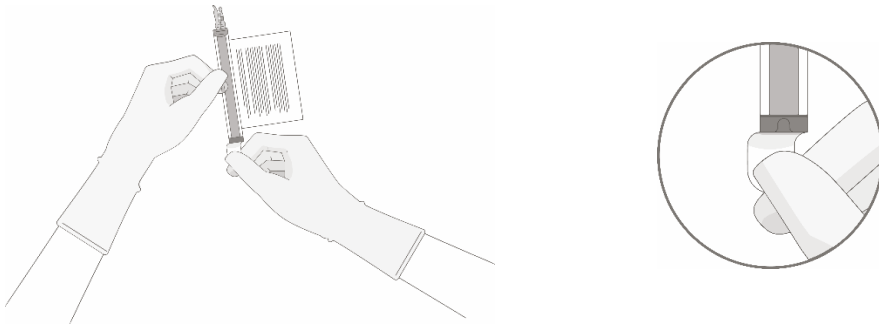
1. Haldið affrysta hettuglasinu/-glösunum uppréttu og hvolfið því/þeim varlega til að blanda frumulyfið. Ef kekkir koma í ljós skal halda áfram að hvolfa hettuglasinu/-glösunum þar til kekkirnir eru uppleystir og frumurnar hafa dreifst jafnt.



2. Skoðið affrysta hettuglasið/-glösin með tilliti til skemmda eða leka. Notið ekki ef hettuglasið er skemmt eða ef kekkirnir leysast ekki upp, hafið samband við fyrirtækið. Vökvinn í hettuglösunum á að vera lítillaga ógagnsær eða ógagnsær, litlaus, gulur eða gulbrúnn.

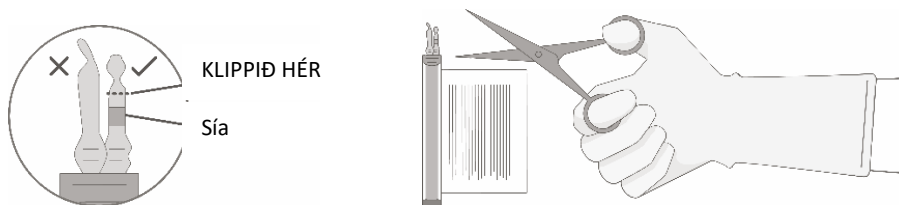
3. Fjarlægjið pólýálhlífina (ef hún er til staðar) af botni hettuglassins og þurrkið af botnhimnunni með sprittþurrku. Látið þorna áður en haldið er áfram.

ATHUGIÐ: Það hefur ekki áhrif á sæfingu hettuglassins þótt pólýálhlífin sé ekki á.



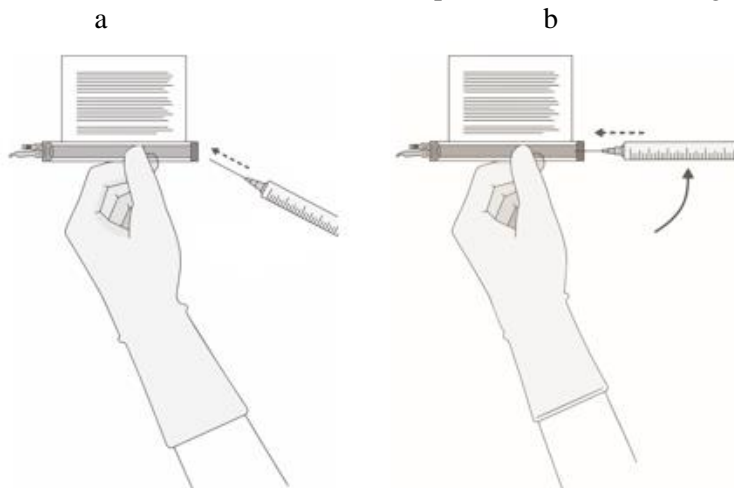
4. Haldið hettuglasinu/-glösum uppréttu, klippið innsiglið af slöngunni efst á hettuglasinu rétt fyrir ofan síuna til að opna loftopið á hettuglasinu.

ATHUGIÐ: Gætið þess að velja rétta slöngu, þessa með síunni. Klippið EINGÖNGU á slönguna sem er með síu.

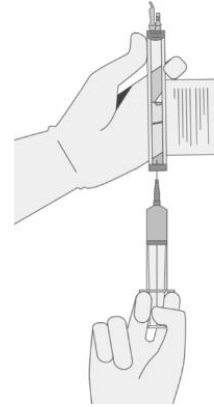


5. Haldið 20 G (gauge), 1-1 ½ tommu nál þannig að op nálaroddsins vísi frá himnunni á botni hettuglassins.

- a. Stingið nálinni inn í botnhimnuna með 45°-60°gráðu horni til að gata botnhimnuna.
b. Aukið horn nálarinnar smám saman eftir því sem nálin færast lengra inn í hettuglasið.



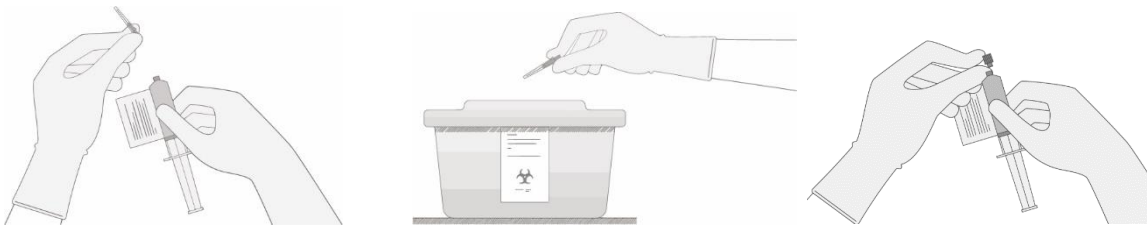
6. Dragið tilætlað magn (eins og tilgreint er í vottorði fyrir afhendingu til innrennslis) hægt úr sprautunni **ÁN ÞESS AÐ** draga loft inn í sprautuna.



7. Skoðið sprautuna vandlega með tilliti til aðskotaagna áður en haldið er áfram. Ef aðskotaagnir koma í ljós, hafið samband við fyrirtækið.
8. Staðfestið að magn CD8+/CD4+ frumuþátta samsvari því magni sem tilgreint er fyrir viðkomandi frumuþátt í vottorði fyrir afhendingu til innrennslis.

Þegar magnið hefur verið staðfest færið hettuglasið og sprautuna í lárétta stöðu og fjarlægjið sprautuna/nálina úr hettuglasinu.

Takið nálina varlega af sprautunni og setja lokið á sprautuna.



9. Haldið hettuglasinu áfram láréttu og komið því aftur fyrir í öskjunni til að forðast leka úr hettuglasinu.
10. Fargið öllum ónotuðum leifum af Breyanzi.

Lyfjagjöf

Fyrir viðbótarupplýsingar um gjöf lyfsins, sjá kafla 4.2.

- Notið 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyf, lausn til notkunar í bláæð til að skola allar innrennslisslögur fyrir og eftir hverja gjöf CD8+ eða CD4+ frumuþátta.
- Gefið CD8+ frumuþáttinn fyrst. Gefa á allt magn CD8+ frumuþáttarins í bláæð með innrennslisraða sem nemur u.þ.b. 0,5 ml/mínútu með því að nota næsta innrennslisop eða Y-tengi.
- Ef þörf er á að gefa fleiri en eina sprautu til að ná fullum skammti af CD8+ frumuþætti á að gefa magnið úr öllum sprautunum samfelld án þess að hlé sé á milli gjafa úr sprautunum (nema klínísk ástæða sé til að gera hlé á gjöf skammtsins, t.d. vegna innrennslisviðbragða). Þegar CD8+ frumuþáttur hefur verið gefinn á að skola slönguna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.
- Gefið CD4+ frumuþáttinn strax þegar gjöf CD8+ frumuþáttarins er lokið í sömu skrefum og með sama innrennslisraða og lýst er fyrir CD8+ frumuþáttinn. Eftir gjöf CD4+ frumuþáttarins á að skola slöngurnar með með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn og nota

nægilegt magn til að skola slönguna og allan bláæðalegginn. Innrennslistíminn er mismunandi og er venjulega innan við 15 mínútur fyrir hvorn frumuþátt

Varúðarráðstafanir sem gera þarf við förgun lyfsins

- Lyfjaleifar og allt sem komist hefur í snertingu við Breyanzi (föst efni og vökvar) skal meðhöndla og farga sem mögulega smitandi úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðhöndlun afleiddra afurða úr mönnum.

Útsetning fyrir slysi

- Við útsetningu fyrir slysi á að fylgja staðbundnum leiðbeiningum um meðhöndlun afleiddra afurða frá mönnum. Vinnuborð og efni sem gætu hafa komist í snertingu við Breyanzi verður að afmenga með viðeigandi sótthreinsiefni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1631/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: {DD mánuður ÁÁÁÁ}

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu;
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Lykilatriði:

Staðfesting á að tocilizúmab sé tiltækt og staðfesting á fullgildingu sjúkrahússins/læknastofunnar með dreifingaráætluninni

Markaðsleyfishafi tryggir að sjúkrahús og tengdar stofnanir þeirra sem afgreiða Breyanzi séu hæfar í samræmi við umsamda dreifingaráætlun með því að:

- tryggja að 1 skammtur af tocilizúmabi fyrir hvern sjúkling sé tafarlaust tiltækur á staðnum áður en innrennsli með Breyanzi hefst. Sjúkrahúsið/læknastofan verður einnig að hafa aðgang að viðbótarskömmtum af tocilizúmabi innan 8 klukkustunda frá hverjum skammti sem síðast var gefinn. Í einstökum tilfellum þar sem tocilizúmab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, verða sambærilegar viðeigandi meðferðir við cýtókínlosunarhelkenni (CRS) í stað tocilizúmabs, að vera tiltækar áður en innrennsli hefst.
- heilbrigðisstarfsmenn sem koma að meðferð sjúklings hafi lokið fræðsluáætluninni.

Fræðsluáætlun

Fyrir markaðssetningu Breyanzi innan hvers aðildarríkis skal markaðsleyfishafi ná samkomulagi við lyfjafirvöld í hverju landi um innihald og framsetningu fræðsluefnisins.

Fræðsluáætlun fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Öllum heilbrigðisstarfsmönnum sem vænta má að ávísi, afgreiði eða gefi Breyanzi á að sjá fyrir leiðbeiningum fyrir heilbrigðisstarfsmenn með upplýsingum um:

- greiningu cýtókínlosunarheilkennis og alvarlegra aukaverkana á taugakerfið
- meðferð við cýtókínlosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum á taugakerfið
- fullnægjandi eftirlit með cýtókínlosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum á taugakerfið
- tilhögun viðeigandi upplýsinga fyrir sjúklinga
- tryggja tafarlaust aðgengi að 1 skammti af tocilizúmabi fyrir hvern sjúkling áður en innrennsli með Breyanzi hefst. Sjúkrahúsið/læknastofan verður að hafa aðgang að viðbótarskammti af tocilizúmabi innan 8 klukkustunda frá hverjum skammti sem síðast var gefinn. Í einstökum tilfellum þar sem tocilizúmab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, verða sambærilegar viðeigandi meðferðir vegna cýtókínlosunarheilkennis í stað tocilizúmabs, að vera tiltækar áður en innrennsli hefst.
- samskiptaupplýsingar fyrir prófanir á æxlasýnum þegar afleiddur illkynja sjúkdómur sem á uppruna í T frumum hefur komið fram
- veita upplýsingar um öryggi og verkun við langtíma eftirfylgnirannsókn og mikilvægi þess að taka þátt í slíkri rannsókn
- tryggja að aukaverkanir séu tilkynntar á fullnægjandi hátt
- tryggja að nákvæmar upplýsingar um affrystingu séu meðfylgjandi.

Fræðsluáætlun fyrir sjúklinga

Öllum sjúklingum sem fá Breyanzi á að afhenda sjúklingakort sem inniheldur eftirfarandi lykilupplýsingar:

- hættu á cýtókínlosunarheilkenni og alvarlegum aukaverkunum á taugakerfið í tengslum við Breyanzi,
- þörfina á að tilkynna lækninum sem sér um meðferðina samstundis um einkenni sem grunur leikur á að tengist cýtókínlosunarheilkenni og aukaverkunum á taugakerfið,
- þörfina á að halda sig í grennd við staðinn þar sem Breyanzi var gefið í að minnsta kosti 4 vikur eftir innrennsli Breyanzi,
- þörfina á að hafa sjúklingakortið ávallt meðferðis,

- áminningu fyrir sjúklinga um að sýna öllum heilbrigðisstarfsmönnum sjúklingakortið, þar með talið þegar um bráðatilvik er að ræða og skilaboð til heilbrigðisstarfsmanna um að sjúklingurinn noti Breyanzi,
- reiti til að skrá samskiptaupplýsingar læknisins sem ávísar lyfinu og lotunúmer.

- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til þess að leggja frekara mat á samræmi á gæðum lyfsins og klínískum niðurstöðum á markaðsleyfishafi að leggja fram greiningu á lotum og samsvarandi upplýsingar um öryggi og verkun minnst þrjátíu (30) lota af fullbúnu Breyanzi sem notað er til meðferðar hjá sjúklingum í rannsókn án inngrips sem byggist á upplýsingum sem upphaflega voru fengnar í öðrum tilgangi og eru í núverandi skrá, samkvæmt samþykkttri rannsóknaráætlun. Byggt á þessum upplýsingum á markaðsleyfishafi á einnig að leggja fram mat á nauðsyn endurskoðunar gæðalýsinga fullbúins lyfs. Leggja á fram bráðabirgðaskýrslur eftir u.þ.b.15 lotur og allar niðurstöður sem eru marktækt utan viðeigandi marka á að tilkynna tafarlaust.	Bráðabirgðaskýrslur á að leggja fram samkvæmt aðgerðum til að lágmarka áhættu. Lokaskýrsla: 31. desember 2026
Rannsókn á öryggi lyfs, án inngrips, eftir veitingu markaðsleyfis (PASS): Til að gefa frekari lýsingu á langtíma öryggi og verkun Breyanzi hjá fullorðnum sjúklingum með DLBCL sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð, PMBCL og FL3B eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir á markaðsleyfishafi að framkvæma og leggja fram niðurstöður framskyggnrar rannsóknar sem byggir á skrá samkvæmt samþykkttri rannsóknaráætlun.	Bráðabirgðaskýrslur á að leggja fram samkvæmt aðgerðum til að lágmarka áhættu. Lokaskýrsla: Q3-2043
Til að gefa frekari lýsingu á langtímaverkun og öryggi Breyanzi hjá sjúklingum með DLBCL sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð, PMBCL, FL3B eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir á markaðsleyfishafi að leggja fram upplýsingar um 24 mánaða eftirfylgni eftir innrennsli með Breyanzi (hjá þátttakendum sem fengu meðferð) í rannsókn 017001.	Q4-2022
Til að gefa frekari lýsingu á langtímaverkun og öryggi Breyanzi hjá sjúklingum með DLBCL sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð, PMBCL, FL3B eftir tvær eða fleiri altækar meðferðir á markaðsleyfishafi að leggja fram upplýsingar um 24 mánaða eftirfylgni eftir innrennsli með Breyanzi (hjá þátttakendum sem fengu meðferð) í rannsókn JCAR017-BCM-001 Cohort 1.	Q4-2022

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ frumur/ml / $1,1-70 \times 10^6$ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa lisocabtagen maraleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)

2. VIRK(T) EFNI

Samgena T frumur úr mönnum sem erfðabreyttar eru með lentiveirufurju sem kóðar fyrir and-CD19 blendingsmótefnavakaviðtaka (chimeric antigen receptor (CAR)) sem samanstendur af CD8+ og CD4+ frumuþáttum í styrkleikanum $1,1-70 \times 10^6$ CAR+ lífvænlegar T frumur/ml fyrir hvorn þátt.

Lyfið inniheldur frumur með uppruna frá mönnum.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: Cryostor CS10, natríumklóríð, natríumglúkónat, natríumasetat þríhýdrat, kalíumklóríð, magnesíumklóríð, mannaalbúmín, N asetýl-DL-trýptófan, kaprýlsýru, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

Inniheldur 1-4 hettuglös með CD8+ frumuþætti og 1-4 hettuglös með CD4+ frumuþætti.

Innihald: 4,6 ml ördreifa/hettuglas.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Má ekki geisla.

EKKI má nota hvítfrumnaeyðandi síu.

Lesið fylgiseðilinn og vottorð fyrir afhendingu til innrennslis fyrir notkun.

STOPP Staðfestið auðkenni sjúklings fyrir innrennsli.

Gefið CD8+ frumuþáttinn fyrst.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORD, EF MEÐ ÞARF

Einungis til samgena notkunar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

	CD8+ frumubáttur	CD4+ frumubáttur
EXP		

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið frosið í fljótandi köfnunarefni ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).
Má ekki frysta aftur.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum.
Farga skal lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðferð á úrgangi frá mönnum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1631/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Staðfestið auðkenni sjúklings

SEC:

Skírnarnafn:

Eftirnafn:

Fæðingardagur:

JOIN:

Aph ID/DIN:

	CD8+ frumubáttur	CD4+ frumubáttur
Lot		

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI ÖSKJU

ASKJA (CD8+ FRUMUÞÁTTUR)

1. HEITI LYFS

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ frumur/ml / $1,1-70 \times 10^6$ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa lisocabtagen maraleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)

2. VIRK(T) EFNI

Samgena T frumur úr mönnum sem erfðabreyttar eru með lentiveirufurju sem kóðar fyrir and-CD19 blendingsmótefnavakaviðtaka (chimeric antigen receptor (CAR))

CD8+ frumuþáttur

Hettuglasið inniheldur $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ lífvænlegar T frumur í 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ frumur/ml).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: Cryostor CS10, natríumklóríð, natríumglúkónat, natríumasetat þríhýdrat, kalíumklóríð, magnesíumklóríð, mannaalbúmín, N-asetýl-DL-trýptófan, kaprýlsýru, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar á ytri öskju og í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

1-4 hettuglös með CAR+ lífvænlegum T frumum (CD8+ frumuþáttur).

Innihald: 4,6 ml ördreifa/hettuglas.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Má ekki geisla.

EKKI má nota hvítfrumnaeyðandi síu.

Lesið á ytri öskju, vottorð fyrir afhendingu til innrennslis og fylgiseðilinn fyrir notkun.

1. CD8+ Gefið fyrst

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einungis til samgena notkunar.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið frosið í fljótandi köfnunarefni ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).
Má ekki frysta aftur.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Farga skal lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðferð á úrgangi frá mönnum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1631/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Staðfestið auðkenni sjúklings
Skírnarnafn:
Eftirnafn:
Fæðingardagur:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI ÖSKJU

ASKJA (CD4+ FRUMUÞÁTTUR)

1. HEITI LYFS

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ frumur/ml / $1,1-70 \times 10^6$ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa lisocabtagen maraleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)

2. VIRK(T) EFNI

Samgena T frumur ú mönnum sem erfðabreyttar eru með lentiveirufurju sem kóðar fyrir and-CD19 blendingsmótefnavakaviðtaka (chimeric antigen receptor (CAR))

CD4+ frumuþáttur

Hettuglasið inniheldur $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ lífvænlegar T frumur í 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ frumur/ml).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur einnig: Cryostor CS10, natríumklóríð, natríumglúkónat, natríumasetat þríhýdrat, kalíumklóríð, magnesíumklóríð, mannaalbúmín, N-asetýl-DL-trýptófan, kaprýlsýru, vatn fyrir stungulyf. Sjá nánari upplýsingar á ytri öskju og í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, ördreifa

1-4 hettuglös með CAR+ lífvænlegum T frumum (**CD4+ frumuþáttur**).

Innihald: 4,6 ml ördreifa/hettuglas.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Má ekki geisla.

EKKI má nota hvítfrumnaeyðandi síu.

Lesið á ytri öskjuna, vottorð fyrir afhendingu til innrennslis og fylgiseðilinn fyrir notkun.

2. CD4+ Gefið síðar

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Einungis til samgena notkunar

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið frosið í fljótandi köfnunarefni ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).
Má ekki frysta aftur.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Farga skal lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðferð á úrgangi frá mönnum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1631/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Staðfestið auðkenni sjúklings
Skírnarnafn:
Eftirnafn:
Fæðingardagur:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI (CD8+ FRUMUÞÁTTUR)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ frumur/ml / $1,1-70 \times 10^6$ frumur/ml innrennslislyf
lisocabtagen maraleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

1. CD8 Gefið fyrst

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Staðfestið auðkenni sjúklings
Skírnarnafn:
Eftirnafn:
Fæðingardagur:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

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

6. ANNAÐ

Einungis til samgena notkunar

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLASI (CD4+ FRUMUÞÁTTUR)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ frumur/ml / $1,1-70 \times 10^6$ frumur/ml innrennslislyf
lisocabtagen maraleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)
i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

CD4+ Gefið síðar

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Staðfestið auðkenni sjúklings
Skírnarnafn:
Eftirnafn:
Fæðingardagur:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

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

6. ANNAÐ

Einungis til samgena notkunar

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á VOTTORÐI FYRIR AFHENDINGU TIL INNRENNSLIS SEM Á AÐ FYLGJA HVERRI SENDINGU FYRIR EINN SJÚKLING

1. HEITI LYFS

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ frumur/ml / $1,1-70 \times 10^6$ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa lisocabtagen maraleucel (CAR+ lífvænlegar T frumur)

2. VIRK(T) EFNI

Samgena T frumur úr mönnum sem erfðabreyttar eru með lentiveirufurju sem kóðar fyrir and-CD19 blendingsmótefnakaviðtaka (chimeric antigen receptor (CAR)) sem samanstendur af CD8+ og CD4+ frumuþáttum í styrkleikanum $1,1-70 \times 10^6$ CAR+ lífvænlegar T frumur/ml fyrir hvorn þátt.

3. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

Innrennslislyf, ördreifa
1-4 hettuglös með CAR+ lífvænlegum T frumum
Innihald: 4,6 ml ördreifa/hettuglas.

CD8+ frumuþáttur

CD4+ frumuþáttur

Hettuglas inniheldur $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ lífvænlegar T frumur í 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ frumur/ml).

Skammtur lyfsins:

Sjá allar upplýsingar um skömmtun í samantekt á eiginleikum lyfs. Vinnublað til sannprófunar á skammti er aftast í vottorði fyrir afhendingu til innrennslis.

Skammtur	[breytilegur reitur] $\times 10^6$ CAR+ lífvænlegar T frumur			
Styrkleiki CAR+ lífvænlegra T frumna	[breytilegur reitur] $\times 10^6$ CAR+ lífvænlegar T frumur/ml			
Heildarmagn sem á að gefa	[breytilegur reitur] ml	Nauðsynlegur fjöldi hettuglása:		[breytilegur reitur]
Magn sem á að gefa úr hverju hettuglasi	Fyrsta hettuglas	[breytilegur reitur] ml	Þriðja hettuglas	[breytilegur reitur] ml eða <input type="checkbox"/> Á ekki við
	Annað hettuglas	[breytilegur reitur] ml eða <input type="checkbox"/> Á ekki við	Fjórða hettuglas	[breytilegur reitur] ml eða <input type="checkbox"/> Á ekki við
Mikilvægt: Notið eina sprautu fyrir hvert hettuglas. Tryggið að við innrennslis sé eingöngu gefið það magn sem skráð er í „Magn sem á að gefa úr hverju hettuglasi“.				

Merkimiðar á sprautur sem fylgja pakkanum

Magn CD8+ frumuþáttar til innrennslis í hverri sprautu og merkimiðar á sprautur

Magn CD4+ frumuþáttar til innrennslis í hverri sprautu og merkimiðar á sprautur

Athugið: Notið eina sprautu fyrir hvert hettuglas. Tryggið að við innrennslis sé eingöngu gefið „Magn sem á að gefa úr hverju hettuglasi“.

Fyrsta sprauta, magn [breytilegur reitur] ml	Festið merkimiða fyrir sprautu #1 með CD8+ frumuþætti hér Festið merkimiða fyrir sprautu #1 með CD4+ frumuþætti hér Flettið af hér
Önnur sprauta, magn [breytilegur reitur] ml EÐA EYÐIÐ	Festið merkimiða fyrir sprautu #2 með CD8+ frumuþætti hér Festið merkimiða fyrir sprautu #2 með CD4+ frumuþætti hér Flettið af hér
Þriðja sprauta, magn [breytilegur reitur] ml EÐA EYÐIÐ	Festið merkimiða fyrir sprautu #3 með CD8+ frumuþætti hér Festið merkimiða fyrir sprautu #3 með CD4+ frumuþætti hér Flettið af hér
Fjórtða sprauta, magn [breytilegur reitur] ml EÐA EYÐIÐ	Festið merkimiða fyrir sprautu #4 með CD8+ frumuþætti hér Festið merkimiða fyrir sprautu #4 með CD4+ frumuþætti hér Flettið af hér

4. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið samantekt á eiginleikum lyfsins fyrir notkun.

Til notkunar í bláæð.

Má ekki geisla.

EKKI má nota hvítfrumnaeyðandi síu.

Lesið á ytri öskju, vottorð fyrir afhendingu til innrennslis og fylgiseðilinn fyrir notkun.

5. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

GEYMIÐ SKJALIÐ OG HAFIÐ ÞAÐ TIL TAKS VIÐ UNDIRBÚNING FYRIR LYFJAGJÖF BREYANZI

Til að tilkynna áhyggjuefni eða fá svör við spurningum má hringja í:

Geymið afrit af þessu eyðublaði í sjúkraskrá sjúklings.

Einungis til samgena notkunar.

6. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið og flytjið frosið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis ($\leq -130^{\circ}\text{C}$). Má ekki frysta aftur.

7. FYRNINGARDAGSETNING

Upplýsingar um lyf

Framleitt af:	
Framleiðsludagsetning:	
Fyrningardagsetning:	

8. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS, ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Farga skal lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðferð á úrgangi frá mönnum.

9. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Upplýsingar um sjúkling

Skírnarnafn:		Eftirnafn:	
Fæðingardagur:		Lot:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

11. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1631/001

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Breyanzi 1,1-70 × 10⁶ frumur/ml / 1,1-70 × 10⁶ frumur/ml innrennslislyf, ördreifa
lisocabtagen maraleucel (blendingsmótefnakaviðtaka [CAR] jákvæðar lífvænlegar T frumur)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en lyfið er gefið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Læknirinn afhendir sjúklingakort. Lesið það vandlega og fylgið fyrirmælunum á því.
- Sýnið læknum eða hjúkrunarfræðingnum sjúklingakortið við hverja heimsókn og sjúkrahúsinnlögn.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið læknum eða hjúkrunarfræðingnum vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Breyanzi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Breyanzi
3. Hvernig Breyanzi er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Breyanzi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Breyanzi og við hverju það er notað

Upplýsingar um Breyanzi

Breyanzi inniheldur virka efnið lisocabtagen maraleucel, sem er meðferð með erfðabreyttum frumum.

Breyanzi er framleitt úr þínum eigin hvítu blóðkornum. Það felur í sér að svolítið af blóði úr þér er tekið og hvítu blóðkornin eru skilin frá og send á rannsóknarstofu til þess að hægt sé að breyta þeim og framleiða Breyanzi.

Notkun Breyanzi

Breyanzi er notað til meðferðar hjá fullorðnum með ákveðna tegund krabbameins í blóði sem kallast eitilæxli og hefur áhrif á eitlavef og veldur því að hvítum blóðkornum fjölga stjórnlaust.

Breyanzi er notað við:

- dreifðu B-stórfrumueitilæxli
- frumkomnu B-stórfrumueitilæxli í miðmæti
- eitilbúaeitilæxli af stigi 3B.

Það er notað þegar að minnsta kosti 2 fyrri meðferðir hafa ekki virkað eða eru hættar að virka.

Verkun Breyanzi

- Breyanzi frumum hefur verið erfðabreytt til þess að þær geti þekkt eitilæxlisfrumur í líkama þínum.
- Þegar frumurnar eru síðan settar aftur í blóðið, geta þær þekkt og ráðist á eitilæxlisfrumurnar.

2. Áður en byrjað er að nota Breyanzi

Ekki má nota Breyanzi:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir einhverju innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Leitaðu ráða hjá læknum ef þú telur þig vera með ofnæmi.
- ef þú er ófær um að fá meðferð sem kallast eítílfrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð sem dregur úr fjölda hvíttra blóðkorna (sjá einnig kafla 3, Hvernig Breyanzi er gefið).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Áður en byrjað er að nota Breyanzi skaltu láta læknum vita ef:

- þú ert með lungna- eða hjartavandamál
- þú ert með lágan blóðþrýsting
- þú ert með sýkingu eða annan kvilla sem veldur bólgu. Veitt verður meðferð við sýkingunni áður en þú færð Breyanzi
- þú hefur fengið stofnfrumuígræðslu frá öðrum einstaklingi á síðastliðnum 4 mánuðum – ígræddu frumurnar geta ráðist á líkama þinn (hýsilsótt) og valdið einkennum eins og útbrotum, ógleði, uppköstum, niðurgangi og blóðugum hægðum
- þú tekur eftir því að einkennum krabbameinsins eru að versna. Einkennin eru m.a. hiti, slappleiki, nætursviti og skyndilegt þyngdartap
- þú hefur verið með lifrabólgu B eða C eða HIV sýkingu
- þú hefur fengið bólusetningu á síðastliðnum 6 vikum eða bólusetning er fyrirhuguð á næstu mánuðum. Sjá **Lifandi bóluefni** hér á eftir fyrir frekari upplýsingar.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum áður en byrjað er að nota Breyanzi.

Próf og skoðanir

Áður en þú færð Breyanzi mun læknum:

- athuga lungu, hjarta og blóðþrýsting
- leita eftir vísbindingum sýkingar – veitt verður meðferð við öllum sýkingum áður en þú færð Breyanzi
- leita eftir merkjum um hýsilsótt sem getur komið fram eftir ígræðslu stofnfrumna frá öðrum einstaklingi
- athuga hvort þvagsýra sé í blóði og hversu margar krabbameinsfrumur eru í blóðinu. Þetta gefur til kynna hvort líklegt sé að þú fái sjúkdóm sem kallast æxlislýsuheilkenni. Þú gætir fengið lyf til að koma í veg fyrir sjúkdóminn
- athuga hvort krabbameinið sé að versna
- prófa fyrir lifrabólgu B, C og HIV-sýkingu

Þegar þú hefur fengið Breyanzi

- Ef þú færð tilteknar alvarlegar aukaverkanir þarf að láta læknum eða hjúkrunarfræðinginn vita tafarlaust vegna þess að þú gætir þurft meðferð vegna þeirra. Sjá „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.
- Læknum fylgist reglulega með fjölda blóðkorna þar sem blóðkornum getur fækkað.
- Haltu þig í grennd við sjúkrahúsið/læknastofuna þar sem þú fékkst Breyanzi í að minnsta kosti 4 vikur. Sjá kafla 3 og 4.
- Ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

Óskað verður eftir skráningu þinni í gagnagrunn í minnst 15 ár til þess að auðveldara verði að skilja langtímaáhrif Breyanzi.

Börn og unglingar

Breyanzi á ekki að gefa börnum og unglungum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Breyanzi

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Í kafla 3 eru upplýsingar um lyf sem þú færð áður en meðferð með Breyanzi hefst.

Lyf sem hafa áhrif á ónæmiskerfið

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita áður en Breyanzi er gefið ef þú notar einhver lyf sem veikja ónæmiskerfið t.d.:

- barkstera.

Það er vegna þess að þessi lyf geta dregið úr áhrifum Breyanzi.

Önnur lyf til meðferðar á krabbameini

Sum krabbameinslyf geta dregið úr áhrifum Breyanzi. Læknirinn íhugar hvort þú þurfir á öðrum krabbameinsmeðferðum að halda.

Lifandi bóluefni

Þú mátt ekki fá ákveðin bóluefni sem kallast lifandi bóluefni:

- í 6 vikur áður en þú færð stuttu meðferðina með krabbameinslyfjum (sem kallast eitlifrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð) til að undirbúa líkamann fyrir Breyanzi.
- meðan á meðferð með Breyanzi stendur.
- að meðferð lokinni á meðan ónæmiskerfið er enn að jafna sig.

Talaðu við lækninn ef þú þarft á einhverjum bólusetningum að halda.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en þú færð lyfið eða eitlifrumnaeyðandi krabbameinslyfjameðferð. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif Breyanzi á meðgöngu eða hjá konum með barn á brjósti, og lyfið gæti skaðað fóstur eða barn sem er á brjósti.

- Ef þú ert þunguð eða heldur að þú getir verið þunguð eftir að Breyanzi meðferð er lokið, skaltu ráðfæra þig við lækninn tafarlaust.
- Þú tekur þungunarpróf áður en meðferðin hefst. Ekki má nota Breyanzi nema niðurstöðurnar sýni að þú sért ekki barnshafandi.

Ræddu þörf á getnaðarvörnum við lækninn.

Ræddu meðgöngu við lækninn ef þú hefur fengið Breyanzi.

Akstur og notkun véla

Þú mátt ekki aka, nota vélar eða taka þátt í athöfnum sem krefjast árvekni í að minnsta kosti 8 vikur eftir að meðferð lýkur. Breyanzi getur valdið syfju, dregið úr árvekni og valdið rugli og krömpum (flogum).

Breyanzi inniheldur natríum, kalíum og dímetýlsúlfoxíð

Lyfið inniheldur allt að 12,5 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 0,6% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna. Skammtur lyfsins getur verið allt að 8 hettuglös sem innihalda alls 100 mg af natríum eða 5% af daglegri hámarksinntöku natríums skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

Lyfið inniheldur allt að 0,2 mmól (eða 6,5 mg) af kalíum í hverjum skammti. Læknirinn hefur þetta í huga hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum á kalíumskertu mataræði.

Lyfið inniheldur einnig dímetýlsúlfoxíð sem getur valdið verulegum ofnæmisviðbrögðum.

3. Hvernig Breyanzi er gefið

Sjúklingakort

- Læknirinn afhendir þér sjúklingakort. Lestu það vandlega og fylgdu fyrirmælunum í því.
- Sýndu læknum eða hjúkrunarfræðingnum sjúklingakortið við hverja heimsókn og sjúkrahúsinnlögn.

Blóðgjöf til að framleiða Breyanzi úr hvítum blóðkornum

Breyanzi er framleitt úr þínum eigin hvítu blóðkornum

- Læknirinn tekur blóð úr þér með því að setja slöngu (æðalegg) í æð. Sum hvítu blóðkornanna eru aðskilin frá blóðinu. Því blóði sem er eftir er dælt aftur í líkamann. Þetta kallast hvítfrumuskiljun og getur tekið 3 til 6 klukkustundir. Það getur þurft að endurtaka þetta ferli.
- Hvítu blóðkornin eru síðan send til að láta framleiða Breyanzi.

Önnur lyf sem þú færð áður en meðferð með Breyanzi hefst

- Nokkrum dögum áður en meðferð með Breyanzi hefst færð þú stutta meðferð með krabbameinslyfjum. Þetta er til að fjarlægja þau hvítu blóðkorn sem fyrir eru.
- Stuttu áður en meðferð með Breyanzi hefst færð þú parasetamól og andhistamín lyf. Þetta er til þess að draga úr hættu á innrennslisviðbrögðum og hita.

Hvernig gefa á Breyanzi

- Læknirinn tryggir að Breyanzi hafi verið framleitt úr þínu eigin blóði með því að ganga úr skugga um að auðkennandi upplýsingar um sjúklinginn á merkingunum á lyfinu samsvari þínum upplýsingum.
- Breyanzi er gefið með innrennsli (dreypi) með slöngu í bláæð.
- Þú færð innrennsli með CD8 jákvæðum frumum og strax á eftir færðu innrennsli með CD4 jákvæðum frumum. Innrennslistíminn er breytilegur en er yfirleitt innan við 15 mínútur fyrir hvora frumutegund.

Eftir gjöf Breyanzi

- Haltu þig í grennd við sjúkrahúsið/læknastofuna þar sem þú fékkst Breyanzi í að minnsta kosti 4 vikur.
- Fyrstu vikuna eftir meðferðina þarftu að fara 2 til 3 sinnum aftur á sjúkrahúsið/læknastofuna til þess að læknirinn geti athugað hvort meðferðin virki og til þess að hjálpa þér vegna aukaverkana. Sjá kafla 2 og 4.

Ef þú missir af heimsókn

Hafðu samband við læknum eða sjúkrahúsið/læknastofuna eins fljótt og hægt er til að bóka nýja heimsókn.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum eftir að hafa fengið Breyanzi:

- hiti, kuldahrollur eða skjálfti, þreytutilfinning, hraður eða ójafn hjartsláttur, vægur svimi og mæði, þetta geta verið merki um alvarlegt vandamál sem kallast cýtókínlosunarheilkenni
- rugl, minnkuð árvekni (minnkuð meðvitund), erfiðleikar með tal eða þvoglumælg, skjálfti, kvíði, sundl og höfuðverkur, þetta getur verið merki um vandamál í taugakerfinu
- hitatilfinning, hiti, kuldahrollur eða skjálfti, þetta geta verið merki um sýkingu
Sýkingarnar geta verið vegna:
 - lágs gildis hvítra blóðkorna sem hjálpa til við að berjast gegn sýkingum, eða
 - lágs gildis mótefna sem kallast ónæmisglóbúlín
- mikil þreytutilfinning, slappleiki og mæði, þetta getur verið merki um lítið magn rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- blæðing eða mar kemur auðveldar fram en venjulega, þetta getur verið merki um of fáar frumur í blóði sem kallast blóðflögur.

Láttu lækninn vita tafarlaust ef þú tekur eftir einhverjum af ofangreindum aukaverkunum eftir að hafa fengið Breyanzi, þar sem þú gætir þurft læknismeðferð tafarlaust.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- svefnerfiðleikar
- lágur eða hár blóðþrýstingur þ.m.t. einkenni eins og mjög slæmur höfuðverkur eða sundl, aðsvif eða breytingar á sjón
- hósti
- ógleði eða uppköst
- niðurgangur eða hægðatregða
- magaverkur
- útbrot
- minnkuð þvaglát
- þrútnir ökkjar, handleggir, fótleggir og andlit.

Algengar: geta komið fram hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- erfiðleikar með jafnvægi eða gang
- breytingar á sjón
- breytingar á bragðskyni
- heilablóðfall eða skammvinnt blóðþurrðarkast
- dofi og náladofi í fótum eða höndum
- krampar eða flog
- veikleiki í hjarta sem veldur mæði og þrota í ökkjum
- vökvi í kringum lungu
- blóðtappar eða vandamál vegna blóðstorknunar
- blæðing í meltingarvegi
- innrennslisviðbrögð eins og sundl, hiti og mæði
- lágt gildi fosfats í blóði
- lágt gildi súrefnis í blóði

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- hratt niðurbrot krabbameinsfrumna sem veldur því að eitruð úrgangsefni losna út í blóðrás, getur einkennst af dökku þvagi og ógleði eða verk í í hlið magans
- alvarlegt bólguástand, einkenni geta verið hiti, útbrot og stækkun á lifur, milta og eitlum

- slappleiki í andlitsvöðvum
- bólga í heila

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Breyanzi

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunum og merkimiðanum á hettuglasinu á eftir EXP.

Geymið frosið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis ($\leq -130^{\circ}\text{C}$).

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Breyanzi inniheldur

- Virka efnið er lisocabtagen maraleucel. Hvert 4,6 ml hettuglas inniheldur ördreifingu af CAR jákvæðum lífvænlegum T frumum (CD8 jákvæðan frumuþátt eða CD4 jákvæðan frumuþátt) í styrkleikanum $1,1 \times 10^6$ til 70×10^6 CAR jákvæðar lífvænlegar T frumur/ml fyrir hvorn frumuþátt. Alls getur þurft allt að 4 hettuglös af hvorum frumuþætti, CD8 jákvæðum eða CD4 jákvæðum, allt eftir styrkleika lyfsins sem geymt er í verndandi frystilausn.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru Cryostor CS10 (inniheldur dímetýlsúlfoxíð), natríumklóríð, natríumglúkónat, natríumasetat þríhýdrat, kalíumklóríð, magnesíumklóríð, mannaalbúmín, N-asetýl-DL-trýptófan, kaprýlsýra, vatn fyrir stungulyf. Sjá kafla 2, „Breyanzi inniheldur natríum, kalíum og dímetýlsúlfoxíð“.

Lyfið inniheldur erfðabreyttar blóðfrumur úr mönnum.

Lýsing á útliti Breyanzi og pakkningastærðir

Breyanzi er ördreifa til innrennslis. Hún kemur í hettuglösum og er lítillega ógegnsæ eða ógegnsæ, litlaus, gul eða gulbrún ördreifa. Hvert hettuglas inniheldur 4,6 ml af ördreifingu með CD8 jákvæðum eða CD4 jákvæðum frumuþætti.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er handleikið og gefið

Breyanzi á að flytja innan sjúkrahússins/læknastofunnar í lokuðu, óbrjótanlegu, vatnsheldu íláti.

Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Breyanzi eiga að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (nota hanska, hlífarfatnað og hlífðargleraugu) til þess að forðast hugsanlega útbreiðslu smitsjúkdóma.

Undirbúningur fyrir gjöf

Áður en hettuglösin eru affryst

- Staðfestið að auðkenni sjúklingsins samsvari sérstökum auðkennandi upplýsingum um sjúklinginn sem eru á flutningsumbúðunum.
- Breyanzi er gert úr CAR+ lífvænlegum T frumum og er samsett úr aðskildum CD8+ og CD4+ frumuþáttum, sérstakt vottorð er fyrir hendi um afhendingu til innrennslis fyrir hvorn frumuþátt. Lesið vottorðið (fest innan í flutningsumbúðunum) fyrir upplýsingar um fjölda sprauta sem þarf og magn CD8+ og CD4+ frumuþátta sem á að gefa (merkimiðar fyrir sprautur fylgja vottorðinu).
- Staðfestið innrennslistímamann fyrirfram og stillið upphafstíma fyrir affrýstingu Breyanzi þannig að það verði tilbúið til innrennslis þegar sjúklingurinn er tilbúinn.

Athugið: Þegar hettuglösin með CAR+ lífvænlegum T frumum (CD8+ og CD4+ frumuþættir) hafa verið tekin úr frysti, þarf að affrýsta lyfið að fullu og gefa frumurnar innan 2 klukkustunda.

Hettuglösin affryst

- Staðfestið að auðkenni sjúklings sé í samræmi við auðkennandi upplýsingar fyrir sjúkling á ytri öskjunni og vottorði fyrir afhendingu til innrennslis.
- Takið öskjurnar með CD8+ frumuþætti og CD4+ frumuþætti úr ytri öskjunni.
- Opnið hvora innri öskju fyrir sig og skoðið hettuglösin með tilliti til skemmda. Ef hettuglösin eru skemmd skal hafa samband við fyrirtækið.
- Takið hettuglösin varlega úr öskjunum, komið þeim fyrir á verndandi hlífðarmottu (protective barrier pad) og affrýstið við stofuhita. Affrýstið öll hettuglösin á sama tíma. **Gætið þess að halda CD8+ og CD4+ frumuþáttunum aðskildum.**

Undirbúningur skammts

- Hugsanlega er þörf á fleiri en einu hettuglasi af CD8+ og CD4+ frumuþáttum til að ná fullum skammti, en það fer eftir styrkleika CAR+ lífvænlegra frumna í hvorum frumuþætti. Útbúa á sérstaka sprautu fyrir hvert hettuglas með CD8+ eða CD4+ frumuþætti.

Athugið: Magnið sem á að draga upp og gefa með innrennslis getur verið mismunandi fyrir hvorn frumuþátt.

- Hvert 5 ml hettuglas inniheldur í heild 4,6 ml af CD8+ eða CD4+ frumuþáttum T frumna sem hægt er að draga upp er. Vottorð fyrir afhendingu til innrennslis fyrir hvorn frumuþátt sýnir

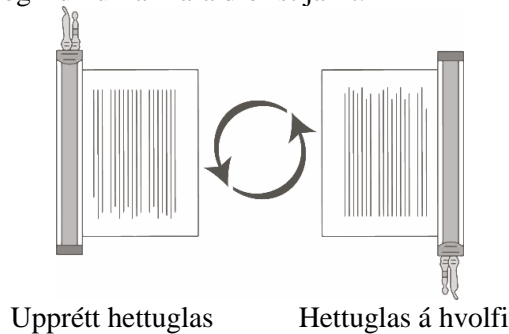
magn (ml) af frumum sem á að draga upp í hverja sprautu. Notið minnstu sprautuna með Luer-lock enda (1 ml til 5 ml) til að draga tilgreint magn úr hverju hettuglasi. Ekki á að nota 5 ml sprautu fyrir minna magn en 3 ml.

- **Undirbúið sprautu/sprautur með CD8+ frumuþætti fyrst.** Staðfestið að auðkenni sjúklings á merkimiða sprautunnar fyrir CD8+ frumuþátt samsvari auðkenni sjúklings á merkimiða hettuglassins með CD8+ frumuþætti. Festið merkimiðana fyrir sprautuna með CD8+ frumuþætti á sprautuna áður en nauðsynlegt magn er dregið upp í sprautuna.
- Endurtakið ferlið fyrir CD4+ frumuþáttinn.

Athugið: Mikilvægt er að staðfesta að magnið sem dregið er upp fyrir hvorn frumuþátt samsvari því magni sem tilgreint er á viðkomandi vottorði fyrir afhendingu til innrennslis.

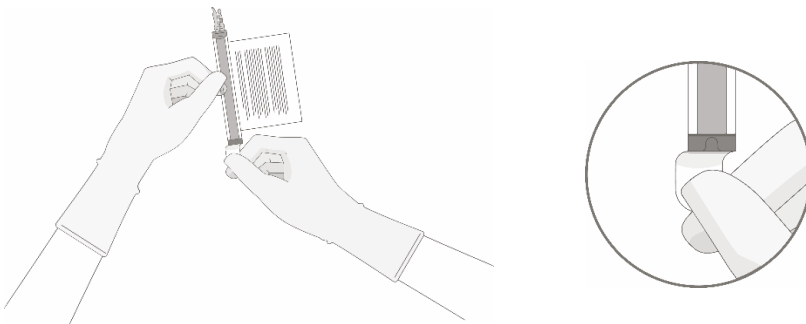
Nauðsynlegt magn af frumum úr hverju hettuglasi er dregið upp í aðskildar sprautur samkvæmt eftirfarandi leiðbeiningum:

1. Haldið affrysta hettuglasinu/-glösunum uppréttu og hvolfið því/þeim varlega til að blanda frumulyfið. Ef kekkir koma í ljós skal halda áfram að hvolfa hettuglasinu/-glösunum þar til kekkirnir eru uppleystir og frumurnar hafa dreifst jafnt.

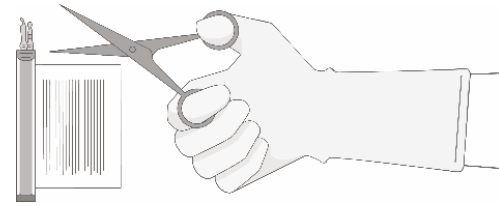
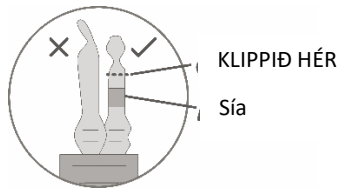


2. Skoðið affrysta hettuglasið með tilliti til skemmda eða leka. Notið ekki ef hettuglasið er skemmt eða ef kekkirnir leysast ekki upp, hafið samband við fyrirtækið. Vökvinn í hettuglösunum á að vera lítilllega ógagnsær eða ógagnsær, litlaus, gulur eða gulbrúnn.
3. Fjarlægið pólýálhlífina (ef hún er til staðar) af botni hettuglassins og þurrkið af botnhimnunni með sprittþurrku. Látið þorna áður en haldið er áfram.

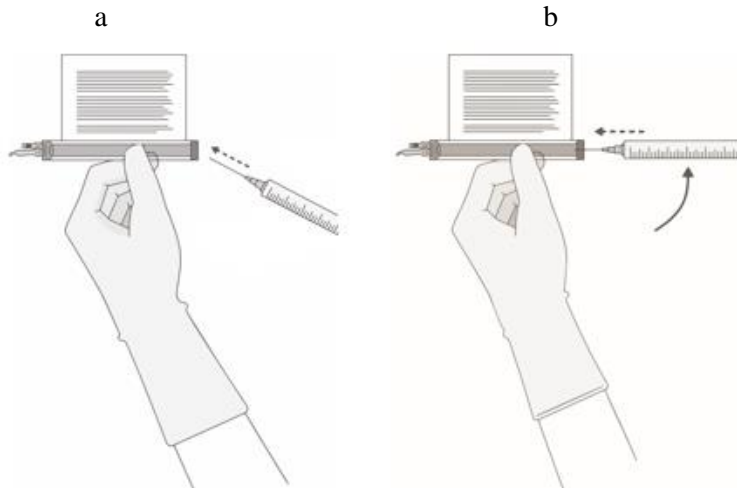
ATHUGIÐ: Það hefur ekki áhrif á sæfingu hettuglassins þótt pólýálhlífin sé ekki á.



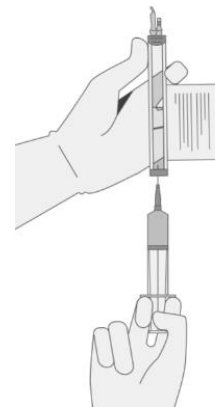
4. Haldið hettuglasinu/-glösunum uppréttu, klippið innsiglið af slöngunni efst á hettuglasinu rétt fyrir ofan síuna til að opna loftopið á hettuglasinu.
ATHUGIÐ: Gætið þess að velja rétta slöngu, þessa með síunni. Klippið EINGÖNGU á slönguna sem er með síu.



5. Haldið 20 G (gauge), 1-1 ½ tommu nál þannig að op nálaroddsins vísi frá himnunni á botni hettuglassins.
 a. Stingið nálinni inn í botnhimnuna með 45°-60°gráðu horni til að gata botnhimnu opsins.
 b. Aukið horn nálarinnar smám saman eftir því sem nálín færir lengra inn í hettuglasið.



6. Dragið tilætlað magn (eins og tilgreint er í vottorði fyrir afhendingu til innrennslis) rólega úr sprautunni **ÁN ÞESS AÐ** draga loft inn í sprautuna.

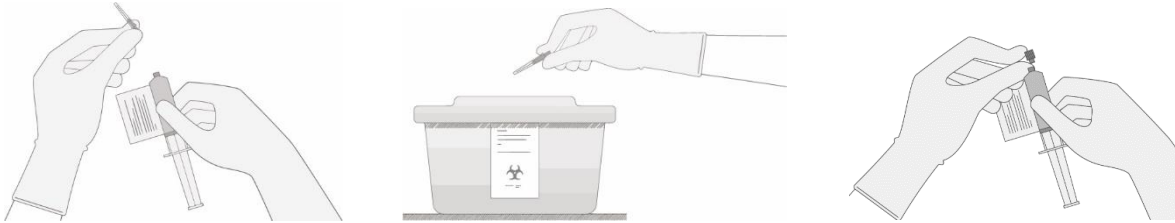


7. Skoðið sprautuna vandlega með tilliti til aðskotaagna áður en haldið er áfram. Ef aðskotaagnir koma í ljós, hafið samband við fyrirtækið.

8. Staðfestið að magn CD8+/CD4+ frumupátta samsvari því magni sem tilgreint er fyrir viðkomandi frumupátt í vottorði fyrir afhendingu til innrennslis.

Þegar magnið hefur verið staðfest færið hettuglasið og sprautuna í lárétta stöðu og fjarlægðið sprautuna/nálina úr hettuglasinu.

Takið nálina varlega af sprautunni og setjið lok á sprautuna.



9. Haldið hettuglasinu áfram lárétu og komið því aftur fyrir í öskjunni til að forðast leka úr hettuglasinu.

10. Fargið öllum ónotuðum leifum af Breyanzi.

Lyfjagjöf

- **EKKI má** nota hvítfrumnaeyðandi síu.
- Tryggja á að tocilizúmab og neyðarbúnaður sé tiltækt áður en innrennslis er hafið og á meðan sjúklingurinn er að jafna sig. Í einstökum tilfellum þar sem tocilizúmab er ekki fáanlegt vegna skorts sem er skráður í lyfjaskortsskrá hjá Lyfjastofnun Evrópu, verða sambærilegar viðeigandi aðgerðir vegna cytókínlosunarheilkennis í stað tocilizúmabs, að vera tiltækar áður en innrennslis er hafið.
- Staðfesta þarf að auðkenni sjúklings sé í samræmi við auðkennandi upplýsingar um sjúkling sem eru á merkimiða sprautunnar á viðkomandi vottorði fyrir afhendingu til innrennslis.
- Þegar Breyanzi hefur verið dregið upp í sprautu á að gefa lyfið eins fljótt og auðið er. Heildartíminn frá því að lyfið er tekið úr frysti og þangað til sjúklingurinn fær lyfið á ekki að vera lengri en 2 klst.
- Notið 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn til notkunar í bláæð til að skola allar innrennslisslögur fyrir og eftir hverja gjöf CD8+ eða CD4+ frumupátta.
- Gefið CD8+ frumupáttinn fyrst. Gefa á allt magn CD8+ frumupáttarins í bláæð með innrennslisraða sem nemur u.þ.b. 0,5 ml/mínútu með því að nota næsta innrennslisop eða Y-tengi.
- Ef þörf er á að gefa fleiri en eina sprautu til að ná fullum skammti af CD8+ frumupátti á að gefa magnið úr öllum sprautunum samfelld án þess að hlé sé á milli gjafa úr sprautunum (nema klínísk ástæða sé til að gera hlé á gjöf skammtsins, t.d. vegna innrennslisviðbragða). Þegar CD8+ frumupáttur hefur verið gefinn á að skola slönguna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.
- Gefið CD4+ frumupáttinn strax þegar gjöf CD8+ frumupáttar er lokið í sömu skrefum og með sama innrennslisraða og lýst er fyrir CD8+ frumupáttinn. Eftir gjöf CD4+ frumupáttarins á að skola slöngurnar með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn og nota nægilegt magn til að skola slönguna og allan bláæðalegginn. Innrennslistíminn er mismunandi og er venjulega innan við 15 mínútur fyrir hvorn frumupátt.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera fyrir förgun Breyanzi

Lyfjaleifar og allt efni sem komist hefur í snertingu við Breyanzi (fast efni og vökvi) á að meðhöndla og farga sem mögulega smitandi úrgangi í samræmi við staðbundnar leiðbeiningar um meðferð á úrgangi frá mönnum.

Útsetning fyrir slysi

Við útsetningu fyrir slysi á að fylgja staðbundnum leiðbeiningum um meðferð á úrgangi frá mönnum. Vinnuborð og efni sem gætu hafa komist í snertingu við Breyanzi verður að afmenga með viðeigandi sótthreinsiefni.