

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  šūnas/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  šūnas/ml dispersija infūzijām

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

### 2.1. Vispārējs apraksts

Breyanzi (lizokabtagēna maraleicels (*lisocabtagene maraleucel*)) ir pret CD19 vērsts ģenētiski modificētas autologas šūnas saturošs līdzeklis, kas sastāv no attīrītiem CD8+ un CD4+ T limfocītiem noteiktā sastāvā, kuri ir atsevišķi transducēti *ex vivo*, izmantojot replicēties nespējīgu lentivīrusa vektoru, kas ekspresē anti-CD19 himērisko antigēna receptoru (*chimeric antigen receptor – CAR*), kas sastāv no vienas ķēdes mainīgā fragmenta (*single chain variable fragment – scFv*) saistošā domēna, kas iegūts no peļu CD-19 specifiskas monoklonālās antivielas (mAb; FMC63), 4-1BB kostimulācijas endodomēna daļas, CD3 zēta ( $\zeta$ ) ķēdes signāldomēniem un nefunkcionāla saīsināta epidermas augšanas faktora receptora (*truncated epidermal growth factor receptor – EGFRt*).

### 2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Breyanzi satur CAR+ dzīvotspējīgu T limfocītu populāciju, kas sastāv no CD8+ un CD4+ šūnu komponentiem noteiktā sastāvā.

#### CD8+ limfocītu komponents

Katrs flakons satur lizokabtagēna maraleicelu sērijas specifiskā autologo T limfocītu koncentrācijā, kuri ir ģenētiski modificēti, lai ekspresētu anti-CD19 himērisko antigēna receptoru (CAR+ dzīvotspējīgi T limfocīti). Zāles ir iepakotas vienā vai vairākos flakonos, kas satur šūnu dispersiju ar  $5,1-322 \times 10^6$  CAR+ dzīvotspējīgiem T limfocītiem ( $1,1-70 \times 10^6$  CAR+ dzīvotspējīgi T limfocīti/ml), kas suspendēti kriokonservanta šķīdumā.

Katrs flakons satur 4,6 ml CD8+ šūnu komponenta.

#### CD4+ limfocītu komponents

Katrs flakons satur lizokabtagēna maraleicelu sērijas specifiskā autologo T limfocītu koncentrācijā, kuri ir ģenētiski modificēti, lai ekspresētu anti-CD19 himērisko antigēna receptoru (CAR+ dzīvotspējīgi T limfocīti). Zāles ir iepakotas vienā vai vairākos flakonos, kas satur šūnu dispersiju ar  $5,1-322 \times 10^6$  CAR+ dzīvotspējīgiem T limfocītiem ( $1,1-70 \times 10^6$  CAR+ dzīvotspējīgi T limfocīti/ml), kas suspendēti kriokonservanta šķīdumā.

Katrs flakons satur 4,6 ml CD4+ šūnu komponenta.

Lai sasniegtu Breyanzi devu, var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons ar CD8+ šūnu komponentu un/vai CD4+ šūnu komponentu. Kopējais devas tilpums un nepieciešamo flakonu skaits katram šūnu komponentam var atšķirties.

Kvantitatīvā informācija par katru šo zāļu šūnu komponentu ir norādīta attiecīgajā infūzijas izlaides sertifikātā (*release for infusion certificate – RfIC*), kas ir piestiprināts sūtījuma kastes iekšpusē. Katra komponenta RfIC ir norādīts kopējais devas tilpums, nepieciešamais flakonu skaits un devas tilpums no katra flakona, ņemot vērā kriokonservēto CAR+ dzīvotspējīgo T limfocītu koncentrāciju.

## Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 12,5 mg nātrija, 6,5 mg kālija un 0,35 ml (7,5 tilp. %) dimetilsulfoksīda vienā flakonā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### **3. ZĀĻU FORMA**

Dispersija infūzijām (infūzija).

Nedaudz necaurspīdīga līdz necaurspīdīga, bezkrāsaina līdz dzeltena vai brūngandzeltena dispersija.

### **4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

#### **4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Breyanzi ir paredzētas recidivējošas vai refraktāras difūzas lielo B šūnu limfomas (*diffuse large B-cell lymphoma* – DLBCL), videnes lielo B šūnu primāras limfomas (*primary mediastinal large B-cell lymphoma* – PMBCL) un folikulāras 3.B pakāpes limfomas (FL3B) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem pēc divām vai vairāk sistēmiskas ārstēšanas izvēlēm.

#### **4.2. Devas un lietošanas veids**

Breyanzi jāievada specializētā ārstniecības iestādē.

Ārstēšana jāuzsāk tāda veselības aprūpes speciālista vadībā un uzraudzībā, kuram ir pieredze hematoloģisku ļaundabīgu audzēju ārstēšanā un kurš ir saņēmis apmācību par Breyanzi ievadīšanu un lietošanu pacientu ārstēšanai.

Pirms Breyanzi infūzijas ir jābūt pieejamai vismaz 1 tocilizumaba devai katram pacientam izmantošanai citokīnu atbrīvošanās sindroma (*cytokine release syndrome* – CRS) gadījumā un neatliekamās palīdzības aprīkojumam. Ārstniecības iestādei jābūt iespējai saņemt papildu tocilizumaba devu 8 stundu laikā kopš katras iepriekšējās devas lietošanas. Izņēmuma gadījumā, kad tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā, pirms infūzijas ievadīšanas ir jābūt pieejamiem piemērotiem alternatīviem līdzekļiem CRS ārstēšanai tocilizumaba vietā.

#### Devas

Breyanzi ir paredzēts tikai autologai lietošanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ārstēšana ietver vienreizēju devu, ko ievada infūzijas veidā un kas satur CAR+ dzīvotspējīgu T limfocītu dispersiju infūzijām vienā vai vairākos flakonos.

Mērķa deva ir  $100 \times 10^6$  CAR+ dzīvotspējīgu T limfocītu (kas sastāv no CD4+ un CD8+ šūnu komponentiem mērķa attiecībā 1:1) ar pieļaujamo diapazonu  $44\text{--}120 \times 10^6$  CAR+ dzīvotspējīgi T limfocīti. Papildu informāciju par devu skatīt pievienotajā infūzijas izlaides sertifikātā (*RfIC*).

Pirms sākt limfocītu skaitu samazinošo ķīmijterapijas shēmu, ir jāapstiprina Breyanzi pieejamība.

Pirms limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas un Breyanzi ievadīšanas pacienti ir atkārtoti klīniski jāizvērtē, lai pārliecinātos, ka nav iemeslu ārstēšanas atlikšanai (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Iepriekšēja ārstēšana (limfocītu skaitu samazinoša ķīmijterapija)*

Limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapiju, kas sastāv no ciklofosfamīda 300 mg/m<sup>2</sup> dienā un fludarabīna 30 mg/m<sup>2</sup> dienā, ievada intravenozi trīs dienas. Informāciju par devas pielāgošanu nieru darbības traucējumā skatīt fludarabīna un ciklofosfamīda zāļu aprakstā.

Breyanzi ir jāievada 2 – 7 dienu laikā pēc limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas pabeigšanas.

Ja pārtraukums starp limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas pabeigšanu un Breyanzi infūzijas ievadīšanu ir vairāk nekā 2 nedēļas, pacientam pirms infūzijas atkārtoti ir jāsaņem limfocītu skaitu samazinošā ķīmijterapija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Premedikācija*

Lai samazinātu infūzijas reakciju risku, apmēram 30–60 minūtes pirms Breyanzi infūzijas pacientam ir jāsaņem premedikācija ar paracetamolu un difenhidramīnu (25–50 mg intravenozi vai perorāli) vai citu H<sub>1</sub> antihistamīna līdzekli.

Jāizvairās no sistēmisko kortikosteroīdu profilaktiskas lietošanas, jo tie var kavēt Breyanzi aktivitāti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### *Kontrole pēc infūzijas*

- Pirmajā nedēļā pēc infūzijas 2–3 reizes pacienti ir jākontrolē, vai nerodas iespējama CRS, neiroloģisku traucējumu un cita veida toksicitātes pazīmes un simptomi. Tiklīdz parādās pirmās CRS un/vai neiroloģisku traucējumu pazīmes vai simptomi, ārstiem ir jāapsver pacienta hospitalizācija.
- Kontroles biežumam pēc pirmās nedēļas jāatbilst ārsta ieskatiem, un tā jāturpina vismaz 4 nedēļas pēc infūzijas.
- Pacienti ir jāinformē par to, ka vismaz 4 nedēļas pēc infūzijas viņiem ir jāatrodas specializētas ārstniecības iestādes tuvumā.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Pacienti ar cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV), B hepatīta vīrusa (HBV) vai C hepatīta vīrusa (HCV) infekciju*

Klīniskas pieredzes par lietošanu pacientiem ar aktīvu HIV, HBV vai HCV infekciju nav.

Pirms šūnu paņemšanas ražošanai jāveic HIV, aktīvas HBV un aktīvas HCV infekcijas skrīninga izmeklējumi. Leikoferēzes materiāls ražošanai netiks pieņemts, ja pacientam būs aktīva HIV vai aktīva HCV infekcija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Nieru darbības traucējumi*

Klīniskās pieredzes par lietošanu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss ≤ 30 ml/min) nav.

#### *Gados vecāki cilvēki*

Pacientiem vecākiem par 65 gadiem deva nav jāpielāgo.

#### *Pediātriskā populācija*

Breyanzi drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Breyanzi paredzēts tikai intravenozai lietošanai.

*Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām*  
Sīkākus ieteikumus par Breyanzi sagatavošanu, nejausu saskari un likvidēšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

#### *Breyanzi sagatavošana*

Pirms flakonu atkausēšanas ir jāpārlicinās, ka pacienta identitāte atbilst pacienta identifikatoriem, kas norādīti uz pāravadāšanas iepakojuma, ārējās kastītes un infūzijas izlaides sertifikātā (*RfIC*). Flakonus nedrīkst izņemt no kastītēm, ja informācija pacientam pielāgotajā marķējumā neatbilst paredzētajam pacientam. Ja pastāv neatbilstības starp marķējumu un pacienta identifikatoriem, nekavējoties jāsaazinās ar uzņēmumu.

#### *Ievadīšana*

- **NEDRĪKST LIETOT** leikocītus aizturošu filtru.
- Pirms infūzijas un atlabšanas periodā ir jānodrošina neatliekamās palīdzības aprīkojuma un tocilizumaba vai piemērotu tā aizstājliedzēju pieejamība izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā.
- Ir jāpārlicinās, ka pacienta identitāte atbilst pacienta identifikatoriem šļircēs marķējumā, kas iekļauts attiecīgajā infūzijas izlaides sertifikātā (*RfIC*).
- Līdzko Breyanzi sastāvdaļas ir ievilkas šļircēs, tās jāievada, cik drīz vien iespējams. Kopējais laiks no izņemšanas no saldētavas līdz brīdim, kad zāles tiek ievadītas pacientam, nedrīkst pārsniegt 2 stundas.

Pilnu informāciju par ievadīšanas procesu skatīt 6.6. apakšpunktā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Jāņem vērā limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas lietošanas kontrindikācijas.

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Ir jāpiemēro izsekojamības prasības, kas noteiktas šūnas saturošām uzlabotās terapijas zālēm. Lai nodrošinātu izsekojamību, zāļu nosaukums, sērijas numurs un ārstētā pacienta vārds jāuzglabā 30 gadus pēc zāļu derīguma termiņa beigām.

#### Autologā lietošana

Breyanzi ir paredzēts tikai autologai lietošanai, un to nekādā gadījumā nedrīkst ievadīt citiem pacientiem. Breyanzi nedrīkst ievadīt, ja pacienta identifikatori uz kastītēm, flakoniem un infūzijas izlaides sertifikātā (*RfIC*) nesakrīt ar pacienta identitāti.

#### Ārstēšanas atlikšanas iemesli

Ar Breyanzi terapiju saistīto risku dēļ infūzija jāatliek, ja pacientam ir kāds no tālāk minētajiem veselības stāvokļiem:

- neatrisinātas nopietnas nevēlamās blakusparādības (īpaši plaušu komplikācijas, sirds komplikācijas vai hipotensija), ieskaitot blakusparādības pēc iepriekš saņemtas ķīmijterapijas;
- aktīvas nekontrolētas infekcijas vai iekaisīgas slimības;
- aktīva transplantāta reakcija pret saimnieku (*graft versus host disease – GVHD*).

Informāciju par rīcību Breyanzi infūzijas atlikšanas gadījumā skatīt 4.2. apakšpunktā.

## Asins, orgānu, audu un šūnu ziedošana

Pacienti, kuri ārstēti ar Breyanzi, nedrīkst kļūt par asins, orgānu, audu vai šūnu donoriem transplantācijai.

## Centrālās nervu sistēmas (CNS) limfoma

Pieredzes par Breyanzi lietošanu pacientiem ar primāru CNS limfomu nav. Klīniskā pieredze par Breyanzi lietošanu sekundāras CNS limfomas gadījumā ir ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## Iepriekšēja ārstēšana ar anti-CD19 terapiju

Klīniskā pieredze par Breyanzi lietošanu pacientiem, kuri iepriekš ir saņēmuši pret CD19 mērķētu terapiju, ir ierobežota (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## Citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS)

Pēc Breyanzi infūzijas var rasties *CRS* (*cytokine release syndrome*), tai skaitā letālas vai dzīvībai bīstamas reakcijas; laika mediāna līdz to sākumam bija 5 dienas (diapazons: no 1 līdz 14 dienām). Mazāk nekā pusei ar Breyanzi ārstēto pacientu radās kādas pakāpes *CRS* (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Klīniskajos pētījumos liels audzēja slogs pirms Breyanzi infūzijas bija saistīts ar lielāku *CRS* sastopamību.

*CRS* ārstēšanai pēc Breyanzi infūzijas tika izmantots tocilizumabs un/vai kortikosteroīdi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### *CRS kontrole un ārstēšana*

*CRS* ir jāidentificē, pamatojoties uz klīniskajām izpausmēm. Pacientiem ir jāveic izmeklējumi citu iespējamo drudža, hipoksijas un hipotensijas cēloņu atklāšanai un šie traucējumi jāārstē.

Pirms Breyanzi infūzijas iestādē ir jābūt pieejamai vismaz vienai tocilizumaba devai uz katru pacientu. Ārstniecības iestādei ir jābūt iespējai saņemt papildu tocilizumaba devu 8 stundu laikā pēc katras iepriekšējās devas lietošanas. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā, ārstēšanas centrā ir jābūt iespējai saņemt piemērotus tocilizumaba aizstājļidzēklus *CRS* ārstēšanai. Pirmajā nedēļā pēc Breyanzi infūzijas specializētā ārstniecības iestādē pacienti ir jākontrolē 2–3 reizes, vai nav *CRS* pazīmju un simptomu. Kontroles biežumam pēc pirmās nedēļas jāatbilst ārsta ieskatiem, un tā jāturpina vismaz 4 nedēļas pēc infūzijas. Pacienti jābrīdina, ka gadījumā, ja rodas *CRS* pazīmes vai simptomi, nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība, un tie nekavējoties jāārstē.

Parādoties pirmajām *CRS* pazīmēm, ir jāuzsāk atbalstoša terapija, terapija ar tocilizumabu vai tocilizumaba un kortikosteroīdu kombināciju, kā norādīts 1. tabulā. Breyanzi izkliede turpinās arī pēc tocilizumaba un kortikosteroīdu ievadīšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem rodas *CRS*, rūpīgi jākontrolē sirds un orgānu darbība līdz brīdim, kad simptomi izzūd. Smaga vai dzīvībai bīstama *CRS* gadījumā ir jāapsver kontrole intensīvās terapijas nodaļā un atbalstoša terapija.

Pacientiem ar smagu vai nereaģējošu *CRS* ir jāapsver izmeklējumi hemofagocītiskas limfohistiocitozes/makrofāgu aktivizācijas sindroma (HLH/MAS) atklāšanai. HLH/MAS terapija ir jānozīmē atbilstoši iestādes vadlīnijām.

Ja *CRS* gadījumā ir aizdomas par vienlaicīgu neiroloģisko toksicitāti, pacientam jāievada:

- kortikosteroīdi saskaņā ar agresīvāko ieviešanas shēmu, pamatojoties uz *CRS* un neiroloģiskās toksicitātes pakāpēm, kas norādītas 1. un 2. tabulā;
- tocilizumabs atbilstoši *CRS* pakāpei, kas norādīta 1. tabulā;

- pretkrampju zāles atbilstoši neiroloģiskās toksicitātes pakāpei, kas norādīta 2. tabulā.

### 1. tabula. CRS pakāpes noteikšanas un ārstēšanas vadlīnijas

CRS pakāpe <sup>a</sup>	Tocilizumabs	Kortikosteroīdi <sup>b</sup>
<p><b>1. pakāpe</b> Drudzis</p>	<p>Ja pēc infūzijas pagājušas 72 vai vairāk stundas, jāārstē simptomātiski.</p> <p>Ja pēc infūzijas pagājušas mazāk nekā 72 stundas, jāapsver tocilizumaba 8 mg/kg <i>i.v.</i> ievadīšana 1 stundas laikā (nepārsniedzot 800 mg)</p>	<p>Ja pēc infūzijas pagājušas 72 vai vairāk stundas, jāārstē simptomātiski.</p> <p>Ja pēc infūzijas pagājušas mazāk nekā 72 stundas, jāapsver deksametazona 10 mg <i>i.v.</i> ievadīšana ik pēc 24 stundām</p>
<p><b>2. pakāpe</b> Simptomu mazināšanai nepieciešama mērena iejaukšanās, un tie uz to reaģē.</p> <p>Drudzis, skābekļa nepieciešamība ir mazāka par 40 % ielpotā skābekļa frakcijas (<i>fraction of inspired oxygen – FiO<sub>2</sub></i>) vai hipotensija, kas reaģē uz šķidrumu ievadīšanu vai vienu vazopresoru mazā devā, vai 2. pakāpes orgānu toksicitāte</p>	<p>Jāievada tocilizumabs 8 mg/kg <i>i.v.</i> 1 stundas laikā (nepārsniedzot 800 mg)</p>	<p>Ja pēc infūzijas pagājušas 72 vai vairāk stundas, jāapsver deksametazona 10 mg <i>i.v.</i> ievadīšana ik pēc 12-24 stundām.</p> <p>Ja pēc infūzijas pagājušas mazāk nekā 72 stundas, jāievada deksametazons 10 mg <i>i.v.</i> ik pēc 12–24 stundām</p>
	<p>Ja 24 stundu laikā stāvoklis neuzlabojas vai simptomi strauji progresē, atkārtoti jāievada tocilizumabs un jāpalielina deksametazona deva un ievadīšanas biežums (10–20 mg <i>i.v.</i> ik pēc 6–12 stundām).</p> <p>Ja stāvoklis neuzlabojas vai turpinās strauja progresēšana, deksametazona deva jāpalielina līdz maksimālajai un, ja nepieciešams, jāpāriet uz metilprednizolona lietošanu lielā 2 mg/kg devā. Pēc 2 tocilizumaba devām jāapsver citu imūnsupresantu lietošana. Tocilizumaba lietošana nedrīkst pārsniegt 3 devas 24 stundu laikā vai kopumā 4 devas</p>	
<p><b>3. pakāpe</b> Simptomu mazināšanai ir nepieciešama agresīva iejaukšanās, un tie uz to reaģē.</p> <p>Drudzis, skābekļa nepieciešamība ir vismaz 40 % FiO<sub>2</sub> vai hipotensija, kuras dēļ nepieciešama vazopresora lietošana lielā devā vai vairāki vazopresori, vai 3. pakāpes orgānu toksicitāte, vai 4. pakāpes transaminīts</p>	<p>Atbilstoši norādījumiem par 2. pakāpes CRS</p>	<p>Jāievada deksametazons 10 mg <i>i.v.</i> ik pēc 12 stundām.</p>
	<p>Ja 24 stundu laikā stāvoklis neuzlabojas vai CRS strauji progresē, terapija jāintensificē, lietojot tocilizumabu un kortikosteroīdu atbilstoši norādījumiem par 2. pakāpes CRS</p>	

<b>CRS pakāpe<sup>a</sup></b>	<b>Tocilizumabs</b>	<b>Kortikosteroīdi<sup>b</sup></b>
<b>4. pakāpe</b> Dzīvībai bīstami simptomi.	Atbilstoši norādījumiem par 2. pakāpes CRS	Jāievada deksametazons 20 mg <i>i.v.</i> ik pēc 6 stundām
Nepieciešama mākslīgā plaušu ventilācija vai nepārtraukta veno-venoza hemodialīze ( <i>continuous veno-venous haemodialysis – CVVHD</i> ) vai 4. pakāpes orgānu toksicitāte (izņemot transaminītu)	Ja 24 stundu laikā stāvoklis neuzlabojas vai CRS strauji progresē, terapija jāintensificē, lietojot tocilizumabu un kortikosteroīdu atbilstoši norādījumiem par 2. pakāpes CRS	

<sup>a</sup> Lee *et al* 2014.

<sup>b</sup> Ja uzsāk lietot kortikosteroīdus, jālieto vismaz 3 devas vai lietošana jāturpina, līdz simptomi pilnīgi izzūd, tad apsver kortikosteroīdu devas pakāpenisku samazināšanu.

### Neiroloģiskas nevēlamās blakusparādības

Pēc Breyanzi ievadīšanas radās neiroloģiski traucējumi, kas var būt smagi vai dzīvībai bīstami, un tie radās vienlaicīgi ar CRS, pēc CRS izzušanas vai bez CRS. Laika mediāna līdz pirmā notikuma sākumam bija 9 dienas (diapazons: no 1 līdz 66 dienām). Biežākie neiroloģiskie simptomi bija encefalopātija, trīce, afāzija, delīrijs, reibonis un galvassāpes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### *Neiroloģiskās toksicitātes kontrole un ārstēšana*

Pirmajā nedēļā pēc infūzijas specializētā ārstniecības iestādē pacienti ir jākontrolē 2–3 reizes, vai nav neiroloģiskas toksicitātes pazīmju un simptomu. Kontroles biežumam pēc pirmās nedēļas jāatbilst ārsta ieskatiem, un tā jāturpina vismaz 4 nedēļas pēc infūzijas. Pacienti jābrīdina, ka gadījumā, ja rodas neiroloģiskas toksicitātes pazīmes vai simptomi, nekavējoties jāmeklē medicīniska palīdzība, un tie nekavējoties jāārstē.

Ja ir aizdomas par neiroloģisku toksicitāti, tā jāārstē saskaņā ar ieteikumiem 2. tabulā. Jāizslēdz citi iespējamie neiroloģisko simptomu cēloņi, tai skaitā vaskulāras komplikācijas. Smagas vai dzīvībai bīstamas neiroloģiskas toksicitātes gadījumā ir jānodrošina atbalstoša terapija intensīvās terapijas nodaļā.

Ja neiroloģiskās toksicitātes laikā ir aizdomas par vienlaicīgu CRS, pacientam ir jāievada:

- kortikosteroīdi saskaņā ar agresīvāko ieviešanas shēmu, pamatojoties uz CRS un neiroloģiskās toksicitātes pakāpēm, kas norādītas 1. un 2. tabulā;
- tocilizumabs atbilstoši CRS pakāpei, kas norādīta 1. tabulā;
- pretkrampju zāles atbilstoši neiroloģiskās toksicitātes pakāpei, kas norādīta 2. tabulā.



## 2. tabula. Neiroloģiskās toksicitātes (NT) pakāpes noteikšanas un ārstēšanas vadlīnijas

NT pakāpe <sup>a</sup>	Kortikosteroīdi un pretkrampju zāles
<b>1. pakāpe</b>	<p>Jāsāk krampju profilakse ar pretkrampju līdzekļiem bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāmu).</p> <p>Ja pēc infūzijas pagājušas 72 vai vairāk stundas, pacients jānovēro.</p> <p>Ja pēc infūzijas pagājušas mazāk nekā 72 stundas, jāievada deksametazons 10 mg <i>i.v.</i> ik pēc 12-24 stundām 2–3 dienas</p>
<b>2. pakāpe</b>	<p>Jāsāk krampju profilakse ar pretkrampju līdzekļiem bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāmu).</p> <p>Jāievada deksametazons 10 mg <i>i.v.</i> ik pēc 12 stundām 2–3 dienas vai ilgāk, lai novērstu noturīgus simptomus. Lietojot ilgāk nekā 3 dienas, jāapsver kopējās kortikosteroīdu devas pakāpeniska samazināšana</p> <p>Ja pēc 24 stundām nav uzlabojuma vai neiroloģiskā toksicitāte pastiprinās, deksametazona deva un/vai ievadīšanas biežums jāpalielina līdz maksimālai devai 20 mg <i>i.v.</i> ik pēc 6 stundām.</p> <p>Ja nākamo 24 stundu laikā nav uzlabojuma, simptomi strauji progresē vai rodas dzīvībai bīstamas komplikācijas, jāievada metilprednizolons (2 mg/kg piesātinošā deva, kam seko 2 mg/kg deva, dalot to 4 reizēs dienā; deva pakāpeniski jāsamazina 7 dienu laikā)</p>
<b>3. pakāpe</b>	<p>Jāsāk krampju profilakse ar pretkrampju līdzekļiem bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāmu).</p> <p>Jāievada deksametazons 10–20 mg <i>i.v.</i> ik pēc 8-12 stundām. Kortikosteroīdi nav ieteicami izolētu 3. pakāpes galvassāpju gadījumā.</p> <p>Ja pēc 24 stundām nav uzlabojuma vai neiroloģiskā toksicitāte pastiprinās, terapija jāintensificē, lietojot metilprednizolonu (deva un lietošanas biežums atbilstoši norādījumiem par 2. pakāpes NT).</p> <p>Ja ir aizdomas par smadzeņu tūsku, jāapsver hiperventilācija un hiperosmolāra terapija. Jāievada metilprednizolons lielā devā (1–2 g, atkārtojot ik pēc 24 stundām, ja nepieciešams; devu pakāpeniski samazina atbilstoši klīniskām indikācijām) un ciklofosfamīds 1,5 g/m<sup>2</sup></p>
<b>4. pakāpe</b>	<p>Jāsāk krampju profilakse ar pretkrampju līdzekļiem bez sedatīvas iedarbības (piemēram, levetiracetāmu).</p> <p>Jāievada deksametazons 20 mg <i>i.v.</i> ik pēc 6 stundām.</p> <p>Ja pēc 24 stundām nav uzlabojuma vai neiroloģiskā toksicitāte pastiprinās, terapija jāintensificē, lietojot metilprednizolonu (deva un lietošanas biežums atbilstoši norādījumiem par 2. pakāpes NT).</p> <p>Ja ir aizdomas par smadzeņu tūsku, jāapsver hiperventilācija un hiperosmolāra terapija. Jāievada metilprednizolons lielā devā (1–2 g, atkārtojot ik pēc 24 stundām, ja nepieciešams; devu pakāpeniski samazina atbilstoši klīniskajām indikācijām) un ciklofosfamīds 1,5 g/m<sup>2</sup></p>

<sup>a</sup> Neiroloģiskās toksicitātes pakāpes NCI CTCAE v.4.03 kritēriji.

## Infekcijas un febrilā neitropēnija

Breyanzi nedrīkst ievadīt pacientiem ar klīniski nozīmīgu aktīvu infekciju vai iekaisīgu slimību. Pēc šo zāļu ievadīšanas pacientiem radās smagas infekcijas, ieskaitot dzīvībai bīstamas un letālas infekcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms un pēc zāļu ievadīšanas pacienti ir jākontrolē, vai nerodas infekcijas pazīmes un simptomi, un atbilstoši jāārstē. Pretmikrobu līdzekļi profilaktiski jālieto atbilstoši iestādes parastajām vadlīnijām.

Pēc ārstēšanas ar Breyanzi pacientiem novērota febrilā neitropēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu), un tā var būt vienlaicīgi ar CRS. Febrilās neitropēnijas gadījumā jāveic atbilstoši izmeklējumi un infekcija jāārstē ar plaša spektra antibiotikām, šķidrumiem un citiem atbalstošās aprūpes līdzekļiem atbilstoši medicīniskajām indikācijām.

## Vīrusu reaktivācija

Pacientiem ar imūnsupresiju var reaktivēties vīrusi (piemēram, *HBV*, cilvēka herpes vīruss 6 [HHV-6]).

Vīrusu reaktivācijas izpausmes var sarežģīt un aizkavēt ar *CAR T* limfocītiem saistīto blakusparādību diagnosticēšanu un ārstēšanu. Jāveic atbilstoši diagnostiski izmeklējumi, lai šīs izpausmes atšķirtu no *CAR T* limfocītu izraisītām nevēlamām blakusparādībām.

Pacientiem, kas ārstēti ar zālēm pret B limfocītiem, var reaktivēties *HBV*, un tā rezultātā dažos gadījumos radies zibensveida hepatīts, aknu mazspēja un iestājusies nāve. Pacientiem ar *HBV* infekciju anamnēzē *HBV* reaktivācijas novēršanai ir ieteicama profilaktiska vīrusu nomācoša terapija Breyanzi terapijas laikā un pēc tās beigām (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## Seroloģiskie izmeklējumi

Pirms šūnu paņemšanas ražošanai jāveic *HBV*, *HCV* un HIV infekcijas skrīninga izmeklējumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

## Ilgstoša citopēnija

Vairākas nedēļas pēc limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas un Breyanzi ievadīšanas pacientam var būt citopēnija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms un pēc Breyanzi ievadīšanas ir jākontrolē asinsaina. Ilgstoša citopēnija jāārstē saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām.

## Hipogammaglobulinēmija

Pacientiem, kurus ārstē ar Breyanzi, var rasties B limfocītu aplāzija, kas izraisa hipogammaglobulinēmiju. Ar Breyanzi ārstētiem pacientiem hipogammaglobulinēmija novērota ļoti bieži (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc ārstēšanas jākontrolē imūnglobulīnu līmenis un tā kontrole jāveic saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām, tai skaitā attiecībā uz piesardzības pasākumiem pret infekcijām, antibiotiku profilaktisku lietošanu un/vai imūnglobulīnu aizstājterapiju.

## Sekundāri ļaundabīgi audzēji

Pacientiem, kuri ārstēti ar Breyanzi, var veidoties sekundāri ļaundabīgi audzēji. Visu atlikušo dzīvi pacienti ir jākontrolē, vai nerodas sekundārs ļaundabīgs audzējs. Ja rodas sekundārs T limfocītu izcelsmes ļaundabīgs audzējs, jāsaņem ar uzņēmumu, lai saņemtu norādījumus par audzēja paraugu paņemšanu testēšanai.

## Audzēja sabrukšanas sindroms (ASS)

Ar *CAR T* līdzekļiem ārstētiem pacientiem var rasties ASS. Lai samazinātu ASS risku, pacientiem ar paaugstinātu urīnskābes līmeni vai augstu audzēja slogu pirms Breyanzi infūzijas jāsaņem allopurinols

vai līdzvērtīgs profilakses līdzeklis. ASS pazīmes un simptomi jānovēro un jākontrolē atbilstoši klīniskajām vadlīnijām.

#### Paaugstinātas jutības reakcijas

Breyanzi infūzija var izraisīt alergiskas reakcijas. Nopietnas paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā anafilaksi, var izraisīt dimetilsulfoksīds.

#### Ietekme uz seroloģiskiem izmeklējumiem

HIV un lentivīrusam, ko izmanto Breyanzi ražošanā, daži īsi ģenētiskā materiāla (RNS) fragmenti ir identiski. Tādēļ, izmantojot dažus komerciālos HIV nukleīnskābju testus, pacientiem, kuri saņēmuši Breyanzi, var būt viltus pozitīvs rezultāts. Pacientiem, kuri ārstēti ar Breyanzi, HIV skrīningam nedrīkst izmantot polimerāzes ķēdes reakcijas (PCR) testu.

#### Iepriekš veikta cilmes šūnu transplantācija (GVHD)

Pacientiem, kuriem bijusi alogēna cilmes šūnu transplantācija un kuriem ir aktīva akūta vai hroniska transplantāta reakcija pret saimnieku (GVHD), ārstēšana nav ieteicama, jo pastāv risks, ka Breyanzi var izraisīt GVHD pastiprināšanos.

#### Ilgtermiņa novērošana

Ir sagaidāms, ka pacienti tiks iekļauti reģistrā un novēroti, lai labāk izprastu Breyanzi ilgtermiņa drošumu un efektivitāti.

#### Palīgvielas

Šīs zāles satur 12,5 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 0,6 % no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur 0,2 mmol (vai 6,5 mg) kālija katrā flakonā. Tas jāievēro pacientiem ar pavājinātu nieru darbību vai pacientiem ar kontrolētu kālija diētu.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi cilvēkam nav veikti.

#### Monoklonālās antivielas pret epidermas augšanas faktora receptoru (anti-EGFR monoklonālās antivielas)

CAR T limfocītu ilgtermiņa noturību var ietekmēt turpmāka anti-EGFR monoklonālo antivieliu lietošana, taču klīniskie dati pašreiz nav pieejami.

#### Dzīvas vakcīnas

Imunizācijas ar dzīvām vīrusu vakcīnām drošums Breyanzi terapijas laikā vai pēc tās nav pētīts. Vakcinācija ar dzīvām vīrusu vakcīnām nav ieteicama vismaz 6 nedēļas pirms limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas uzsākšanas, terapijas laikā un līdz brīdim, kad pēc ārstēšanas ir atjaunojušās imūnās sistēmas funkcijas.

### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

#### Reproduktīvā vecuma sievietes/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā pirms uzsākt ārstēšanu ar Breyanzi, izmantojot grūtniecības testu, ir jāpārbauda, vai nav iestājusies grūtniecība.

Informāciju par efektīvas kontracepcijas nepieciešamību pacientiem, kuri saņem limfocītu skaitu samazinošu ķīmijterapiju, skatīt fludarabīna un ciklofosfamīda zāļu aprakstā.

Dati par iedarbību nav pietiekami, lai sniegtu ieteikumus par kontracepcijas ilgumu pēc Breyanzi terapijas.

### Grūtniecība

Dati par lizokabtagēna maraleicela lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, lai noteiktu reproduktīvo un attīstības toksicitāti grūtniecības laikā, nav veikti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nav zināms, vai lizokabtagēna maraleicels var tikt pārnesti uz augli. Pamatojoties uz darbības mehānismu, ja transducētās šūnas šķērso placentu, tās var izraisīt toksisku ietekmi uz augli, tai skaitā B šūnu limfocitopēniju. Tāpēc Breyanzi nav ieteicams lietot grūtniecēm vai sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto kontracepciju. Grūtnieces jāinformē par iespējamajiem riskiem auglim. Iespējamā grūtniecība pēc Breyanzi terapijas ir jāpārrunā ar ārstējošo ārstu.

Jaundzimušajiem, kuru mātes ārstētas ar Breyanzi, jāapsver imūnglobulīnu līmeņa un B limfocītu skaita noteikšana.

### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai lizokabtagēna maraleicels izdalās cilvēka pienā un tiek nodots ar krūti barotam bērnam. Sievietes, kuras baro bērnu ar krūti, jāinformē par iespējamo risku ar krūti barotam bērnam.

### Fertilitāte

Dati par lizokabtagēna maraleicela ietekmi uz fertilitāti nav pieejami.

## **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Breyanzi var būtiski ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Ņemot vērā neiroloģisku traucējumu, tai skaitā psihiskā stāvokļa izmaiņu vai krampju, rašanās iespēju Breyanzi lietotājiem, vismaz 8 nedēļas pēc Breyanzi infūzijas pacientiem ir jāatturas no transportlīdzekļa vadīšanas vai rīcības ar smagiem vai iespējami bīstamiem mehānismiem.

## **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

### Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās jebkādas smaguma pakāpes nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija (67 %), anēmija (48 %), citokīnu atbrīvošanās sindroms (CRS) (39 %), nogurums (38 %) un trombocitopēnija (37 %).

Biežākās nopietnās nevēlamās blakusparādības bija CRS (17 %), encefalopātija (11 %), infekcija ar neprecizētu patogēnu (6 %), neitropēnija (4 %), trombocitopēnija (4 %), afāzija (4 %), pireksija (4 %), bakteriālas infekciju slimības (4 %), delīrijs (4 %), trīce (4 %), febrilā neitropēnija (3 %) un hipotensija (3 %).

Biežākās 3. vai augstākas pakāpes nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija (63 %), anēmija (35 %), trombocitopēnija (29 %), leikopēnija (21 %), infekcija ar neprecizētu patogēnu (9 %) un febrilā neitropēnija (8 %).

### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Dati par nevēlamo blakusparādību biežumu pamatojas uz 4 pētījumu (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] un OUTREACH [017007]) apvienotajiem datiem 314 pieaugušiem pacientiem, kuri R/R lielo šūnu B limfomas, kas definēta kā *DLBCL*, *PMBCL* un *FL3B*, ārstēšanai saņēma lizokabtagēna maraleicela devu diapazonā no 44 līdz  $120 \times 10^6$  CAR+ dzīvotspējīgiem T limfocītiem. Klīniskajos pētījumos novēroto nevēlamo blakusparādību biežums pamatojas uz jebkāda cēloņa izraisītu nevēlamo notikumu biežumu, un daļai nevēlamo blakusparādību var būt citi cēloņi.

Ziņotās nevēlamās blakusparādības ir norādītas turpmākajā tabulā. Šīs blakusparādības uzskaitītas atbilstoši *MedDRA* orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam. Biežums definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži (no  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ) un retāk (no  $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

### **3. tabula. Zāļu nevēlamās blakusparādības, kas atklātas, lietojot Breyanzi**

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)</b>	<b>Biežums</b>	<b>Nevēlamā blakusparādība</b>
Infekcijas un infestācijas <sup>a</sup>	Ļoti bieži	Infekcijas – neprecizēts patogēns Bakteriālu infekciju izraisīti traucējumi
	Bieži	Vīrusu infekciju izraisīti traucējumi Sēnīšu infekciju izraisīti traucējumi
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Neitropēnija Anēmija Trombocitopēnija Leikopēnija
	Bieži	Febrilā neitropēnija Limfopēnija Hipofibrinogenēmija Pancitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Citokīnu atbrīvošanās sindroms Hipogammaglobulinēmija
	Retāk	Hemofagocītiska limfohistiocitoze
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Hipofosfatēmija
	Retāk	Audzēja sabrukšanas sindroms
Psihiskie traucējumi	Ļoti bieži	Bezmiegs Delīrijs <sup>b</sup>
	Bieži	Trauksme
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes <sup>c</sup> Encefalopātija <sup>d</sup> Reibonis <sup>e</sup> Trīce <sup>f</sup>
	Bieži	Afāzija <sup>g</sup> Perifēriska neiropātija <sup>h</sup> Redzes traucējumi Ataksija <sup>i</sup> Garšas traucējumi <sup>k</sup> Smadzenīšu sindroms <sup>l</sup> Cerebrovaskulāri traucējumi <sup>m</sup> Krampju lēkme <sup>n</sup>
	Retāk	Sejas paralīze Galvas smadzeņu tūska
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži	Tahikardija
	Bieži	Sirds aritmija <sup>o</sup> Kardiomiopātija

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)</b>	<b>Biežums</b>	<b>Nevēlamā blakusparādība</b>
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Hipotensija Hipertensija
	Bieži	Tromboze <sup>p</sup>
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Ļoti bieži	Klepus Aizdusa <sup>q</sup>
	Bieži	Izsvīdums pleirā Hipoksija Plaušu tūska
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša Aizcietējums Caureja Sāpes vēderā Vemšana
	Bieži	Asiņošana kuņģa-zarnu traktā <sup>r</sup>
Ādas un zemādas audu bojājumi	Ļoti bieži	Izsitumi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Akūts nieru bojājums <sup>s</sup>
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums Pireksija Tūska <sup>t</sup>
	Bieži	Drebuļi
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Ar infūziju saistīta reakcija

<sup>a</sup> Infekcijas un infestācijas ir apvienotas grupās atbilstoši *MedDRA* augsta līmeņa grupas terminiem.

<sup>b</sup> Delīrijs ietver satraukumu, delīriju, murgus, dezorientāciju, halucinācijas, redzes halucinācijas, aizkaitināmību, nemieru.

<sup>c</sup> Galvassāpes ietver galvassāpes, migrēnu, ar deguna blakusdobumiem saistītas galvassāpes.

<sup>d</sup> Encefalopātija ietver amnēziju, kognitīvos traucējumus, apjukuma stāvokli, depersonalizācijas/derealizācijas traucējumus, pazeminātu apziņas līmeni, uzmanības traucējumus, encefalopātiju, emocionālu blāvumu, letarģiju, leikoencefalopātiju, samaņas zudumu, atmiņas traucējumus, psihiskus traucējumus, psihiskā stāvokļa izmaiņas, paranoju, miegainību, stuporu.

<sup>e</sup> Reibonis ietver reiboni, presinkopi, ģīboni.

<sup>f</sup> Trīce ietver esenciālo tremoru, intencijas trīci, trīci miera stāvoklī, trīci.

<sup>g</sup> Afāzija ietver afāziju, dezorganizētu runu, dizartriju, disfoniju, lēnu runu.

<sup>h</sup> Perifēriskā neiropātija ietver hiperestēziju, hipoestēziju, hiporefleksiju, perifērisku neiropātiju, parestēziju, perifērisku motorisku neiropātiju, perifērisku sensorisku neiropātiju, maņu zudumu.

<sup>i</sup> Redzes traucējumi ietver akulumu, vienusēju akulumu, skatiņa paralīzi, midriāzi, nistagmu, neskaidru redzi, redzes lauka defektu, redzes pavājināšanos.

<sup>j</sup> Ataksija ietver ataksiju, gaitas traucējumus.

<sup>k</sup> Garšas traucējumi ietver disgeiziju, garšas traucējumus.

<sup>l</sup> Smadzeņu sindroms ietver līdzsvara traucējumus, disdiadohokinēziju, diskinēziju, dismetriju, roku un acu koordinācijas traucējumus.

<sup>m</sup> Cerebrovaskulāri traucējumi ietver galvas smadzeņu infarktu, cerebrālo vēnu trombozi, intrakraniālu asiņošanu, transitorisku išēmisku lēkmi.

<sup>n</sup> Lēkme ietver krampju lēkmi, epileptisku stāvokli.

<sup>o</sup> Aritmija ietver aritmiju, priekškambaru mirdzēšanu, pilnu atrioventrikulāru blokādi, otrās pakāpes atrioventrikulāru blokādi, supraventrikulāru tahikardiju, ventrikulāru tahikardiju.

<sup>p</sup> Tromboze ietver dziļo vēnu trombozi, emboliju, plaušu emboliju, trombozi, dobās vēnas trombozi, ekstremitāšu venozo trombozi.

<sup>q</sup> Aizdusa ietver akūtu elpošanas mazspēju, aizdusu, aizdusu fiziskas slodzes laikā, elpošanas mazspēju.

<sup>r</sup> Kuņģa-zarnu trakta asiņošana ietver kuņģa čūlas asiņošanu, kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, hematoheziju, melēnu, rektālu asiņošanu, asiņošanu kuņģa-zarnu trakta sākumdaļā.

<sup>s</sup> Akūts nieru bojājums ietver akūtu nieru bojājumu, paaugstinātu kreatinīna līmeni asinīs, samazinātu glomerulārās filtrācijas ātrumu, nieru mazspēju, nieru darbības traucējumus, nieru bojājumu.

<sup>t</sup> Tūska ietver vispārēju tūska, lokālu tūska, tūska, dzimumorgānu tūska, perifērisku tūska, perifērisku pietūkumu, sēklinieku maisiņu tūska, pietūkumu.

## Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

### *Citokīnu atbrīvošanās sindroms*

CRS radās 39 % pacientu, no tiem 3 % pacientu bija 3. vai 4. pakāpes (smags vai dzīvībai bīstams) CRS. Notikumu ar letālu iznākumu nebija. No pacientiem, kuriem pēc Breyanzi saņemšanas bija letāls iznākums, 4 pacientiem nāves brīdī aizvien bija CRS traucējumi. Laika mediāna līdz CRS sākumam bija 5 dienas (diapazons: 1–14 dienas), un ilguma mediāna bija 5 dienas (diapazons: 1-17 dienas).

Biežākās CRS izpausmes bija pireksija (37 %), hipotensija (18 %), tahikardija (13 %), drebuļi (10 %) un hipoksija (9 %). Norādījumus par kontroli un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Klīniskajos pētījumos CRS ārstēšanai pēc Breyanzi infūzijas tocilizumabu un/vai kortikosteroīdu saņēma 57 no 314 pacientiem (18 %). Trīsdesmit trīs (11 %) pacienti saņēma tikai tocilizumabu, 21 (7 %) pacients saņēma tocilizumabu un kortikosteroīdu, un 3 (1 %) pacienti saņēma tikai kortikosteroīdus.

### *Neiroloģiskas nevēlamas blakusparādības*

Pētnieka novērtētās ar CAR T limfocītiem saistītas neiroloģiskas toksicitātes izpausmes novēroja 26 % pacientu, kuri saņēma Breyanzi, tai skaitā 3. vai 4. pakāpes traucējumus novēroja 10 % pacientu (notikumu ar letālu iznākumu nebija). Laika mediāna līdz pirmā notikuma sākumam bija 9 dienas (diapazons: no 1 līdz 66 dienām); 99 % visu neiroloģiskās toksicitātes gadījumu radās pirmajās 8 nedēļās pēc Breyanzi infūzijas. Neiroloģiskās toksicitātes ilguma mediāna bija 10 dienas (diapazons: no 1 līdz 84 dienām).

Biežākās neiroloģiskās toksicitātes izpausmes bija encefalopātija (17 %), trīce (10 %), afāzija (9 %), delīrijs (6 %), ataksija (4 %), reibonis (3 %) un galvassāpes (3 %). Ar Breyanzi ārstētiem pacientiem radās arī krampju lēkmes (1 %) un smadzeņu tūska (0,3 %). Norādījumus par neiroloģiskās toksicitātes kontroli un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

### *Febrilā neitropēnija un infekcijas*

Pēc Breyanzi saņemšanas 9 % pacientu novērota febrilā neitropēnija. Infekcijas (visu pakāpju) radās 39 % pacientu. 3. vai augstākas pakāpes infekcijas radās 12 % pacientu. 3. vai augstākas pakāpes infekcijas ar neprecizētu patogēnu radās 9 % pacientu, bakteriālas infekcijas radās 4 % pacientu, sēnīšu infekcijas radās 1 % pacientu un vīrusu infekcijas radās 0,6 % pacientu.

Oportūnistiskas infekcijas (visas pakāpes) novēroja 4 % no 314 pacientiem, kuri apvienotajos DLBCL pētījumos tika ārstēti ar Breyanzi, un 3. vai augstākas pakāpes oportūnistiskas infekcijas radās 2 % pacientu.

No 314 pacientiem, kurus ārstēja ar Breyanzi apvienotajos DLBCL pētījumos, ziņoti četri infekcijas gadījumi ar letālu iznākumu. No tiem 1 gadījums bija ziņots kā letāla oportūnistiska infekcija. Norādījumus par kontroli un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

### *Ilgstoša citopēnija*

3. vai augstākas pakāpes citopēniju 29. dienā pēc Breyanzi ievadīšanas novēroja 39 % pacientu, un tā ietvēra trombocitopēniju (31 %), neitropēniju (20 %) un anēmiju (6 %). Norādījumus par kontroli un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

No visiem 275 pacientiem, kuri TRANSCEND un TRANSCEND WORLD (1. kohorta un 3. kohorta) saņēma terapiju un kuriem 29. dienā laboratoriskās atrades liecināja par 3.–4. pakāpes trombocitopēniju (n = 88) vai 3.–4. pakāpes neitropēniju (n = 60), vai 3.–4. pakāpes anēmiju (n = 18) un par kuriem bija pieejami citopēnijas laboratorisko izmeklējumu rezultāti novērošanas laikā, laika mediāna (minimums, maksimums) līdz izžušanai (atveseļošanās līdz citopēnijas 2. vai mazākai pakāpei) dienās bija šāda: trombocitopēnija 41 diena (5; 328); neitropēnija 29 dienas (2; 336) un anēmija 33 dienas (3; 150).

### *Hipogammaglobulinēmija*

Hipogammaglobulinēmija radās 12 % pacientu. Norādījumus par kontroli un ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

### Imūngenitāte

Breyanzi spēj ierosināt antivielu veidošanos pret šīm zālēm. Pētījumos TRANSCEND un TRANSCEND WORLD Breyanzi humorālā imūngenitāte tika mērīta, nosakot anti-CAR antivielas pirms zāļu ievadīšanas un pēc tās. Apvienotajos pētījumos antivielas pret zālēm (*anti-therapeutic antibodies*; ATA) pirms zāļu lietošanas atklāja 9 % (29/309) pacientu, un ārstēšanas ierosinātas ATA vai terapijas pastiprinātas ATA atklāja 15 % (46/304) pacientu. Saistība starp ATA statusu un efektivitāti, drošumu vai farmakokinētiku nebija pārliecinoša, jo pacientu skaits ar ATA bija ierobežots.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Klīnisko pētījumu dati par Breyanzi pārdozēšanu nav pieejami.

## **5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi; ATĶ kods: vēl nav piešķirts.

### Darbības mehānisms

Breyanzi ir pret CD19 vērsts ģenētiski modificēts homologo šūnu imūnterapijas līdzeklis, ko ievada noteiktā sastāvā, lai mazinātu CD8+ un CD4+ T limfocītu devas mainīgumu. CAR satur no peļu FMC63 monoklonālas antivielas iegūtu vienas ķēdes mainīgo fragmentu (*single chain variable fragment* – scFv), IgG4 eņģes reģionu, CD28 transmembrānu domēnu, 4-1BB (CD137) kostimulācijas domēnu un CD3 zēta aktivizācijas domēnu. Signālu pārvade caur CD3 zēta ir absolūti nepieciešama T limfocītu aktivizēšanai un pretaudzēja darbības izraisīšanai, bet signālu pārvade caur 4-1BB (CD137) pastiprina Breyanzi izkliedi un noturību (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

CAR piesaistīšanās pie CD19, kura ekspresiju novēro uz audzēja šūnu un normālu B limfocītu virsmas, ierosina CAR T limfocītu aktivāciju un proliferāciju, iekaisumu veicinošo citokīnu izdalīšanos un mērķa šūnu citotoksisku nogalināšanu.

### Klīniskā efektivitāte un drošums

#### *Pētījums TRANSCEND*

Breyanzi pretaudzēja aktivitāti un drošumu vērtēja atklātā, daudzcentru, vienas grupas pētījumā TRANSCEND (017001) pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru (R/R) agresīvu B limfocītu nehodžkina limfomu (NHL). Dalības kritērijiem atbilda pacienti no 18 gadu vecuma ar neprecizētu R/R *DLBCL* (BCN) atbilstoši PVO 2008. gada klasifikācijai, tai skaitā ar *DLBCL*, ko izraisījusi gausi noritoša limfoma (kas transformējusies no folikulāras limfomas, marginālo zonu limfomas, hroniskas limfocitāzes/mazās limfocitāzes, Valdenstrēma makroglobulinēmijas vai citādi) vai augstas pakāpes B šūnu limfoma; primāru vidēnes lielo šūnu B limfomu (*PMBCL*) vai folikulāru 3.B pakāpes limfomu (FL3B), kuri bija saņēmuši vismaz 2 izvēles terapijas vai bija pēc autologu asinsrades cilmes šūnu



transplantācijas. Pacienti ar citiem *DLBCL* apakštipiem pētījumā netika iekļauti, un šādiem pacientiem ieguvuma un riska attiecība nav noteikta. Pētījumā iekļāva pacientus ar Austrumu Sadarbības onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG*) funkcionālo stāvokli  $\leq 2$ , iepriekšēju autologu un/vai alogēnu asinsrades cilmes šūnu transplantāciju (ACŠT) un sekundāru CNS limfomu. Pacienti, kuri iepriekš bija saņēma pret CD19 vērstu terapiju, bija piemēroti iekļaušanai pētījumā, ja pozitīvais CD19 statuss tika apstiprināts ar audzēja biopsiju jebkurā brīdī pēc anti-CD19 terapijas. Pētījumā netika iekļauti pacienti, kuriem kreatinīna klīrenss bija mazāks par 30 ml/min, alanīna aminotransferāze  $> 5$  reizes pārsniedza normas augšējo robežu vai kreisā kambara izsviedes frakcija bija  $< 40\%$ .

Minimālās prasības attiecībā uz asinsainu nebija noteiktas; pacienti bija piemēroti iekļaušanai pētījumā, ja atbilstoši pētnieka novērtējumam viņu kaulu smadzeņu darbība bija pietiekama limfocītu skaitu samazinošas ķīmijterapijas saņemšanai. Demogrāfisko un klīnisko raksturojumu pētījuma sākumā skatīt 4. tabulā.

Ārstēšana sastāvēja no limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas, fludarabīna 30 mg/m<sup>2</sup> dienā un ciklofosfamīda 300 mg/m<sup>2</sup> dienā 3 dienas, un 2–7 dienas vēlāk tika ievadīts Breyanzi. Pacientiem, kuri zāles saņēma devu diapazonā no 44 līdz 120 × 10<sup>6</sup> CAR+ dzīvotspējīgiem T limfocītiem, Breyanzi devas mediāna bija 87 × 10<sup>6</sup> CAR+ dzīvotspējīgu T šūnu.

Pretvēža terapija slimības kontrolei (pārejas terapija) bija atļauta laikā starp aferēzi un limfocītu skaita samazināšanu. No 229 pacientiem, kas tika ārstēti ar Breyanzi, 60 % pacientu saņēma pretvēža terapiju slimības kontrolei; pārejas terapijas veids un laiks tika izvēlēts atbilstoši pētnieka ieskatiem.

Laika mediāna no leikoferēzes līdz zāļu pieejamībai bija 24 dienas (diapazons: no 17 līdz 51 dienai). Turklāt laika mediāna no leikoferēzes līdz infūzijai bija 38,5 dienas (diapazons: no 27 līdz 156 dienām).

No 298 pacientiem, kuriem veica leikoferēzi un kuriem Breyanzi bija izgatavots devu diapazonā no 44 līdz 120 × 10<sup>6</sup> CAR+ dzīvotspējīgu T limfocītu, 229 pacienti saņēma Breyanzi, bet 69 pacienti to nesaņēma. No šiem 69 pacientiem 27 gadījumos bija ražošanas kļūme, ieskaitot 2 pacientus, kuri nesaņēma Breyanzi, un 25 pacientus, kurus ārstēja ar pētāmajām zālēm, kas neatbilda izlaides specifikācijām. Vēl 42 pacienti Breyanzi nesaņēma, un biežākie tā iemesli bija nāve (n = 29) vai slimības komplikācijas (n = 6).

Efektivitāti bija iespējams noteikt 216 pacientiem (efektivitātes datu kopa). Trīspadsmit pacientiem efektivitāti nevarēja noteikt, tai skaitā 10 pacientiem, kuriem nebija pozitīvas slimības atrades pozitronu emisijas tomogrāfijā (PET+) pirms terapijas vai PET+ slimību pēc pretvēža terapijas slimības kontrolei neapstiprināja neatkarīga uzraudzības komiteja (*Independent Review Committee – IRC*), un 3 pacienti – citu iemeslu dēļ.

Pacientu un slimības raksturojums sākotnējā stāvoklī pētījumā TRANSCEND apkopots 4. tabulā.

**4. tabula. Demogrāfiskais un klīniskais raksturojums sākotnējā stāvoklī pētījumā TRANSCEND**

<b>Raksturlielums</b>	<b>Visi pacienti, kuriem veikta leikofereze (N = 298)</b>	<b>Breyanzi terapiju saņēmušie pacienti (N = 229)</b>
Vecuma mediāna, gadi (diapazons)	62,0 (18; 82)	62,0 (18; 82)
≥ 65 gadi, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 gadi, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Dzimums, n (%)		
Vīrieši	197 (66,1)	153 (66,8)
Sievietes	101 (33,9)	76 (33,2)
Iepriekš veikta ACŠT, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
autologa ACŠ transplantācija	100 (33,6)	84 (36,7)
alogēna ACŠ transplantācija	11 (3,7)	8 (3,5)
<i>ECOG</i> funkcionālais stāvoklis		
<i>ECOG</i> ir 0–1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
<i>ECOG</i> ir 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Slimības histoloģiskais apakštips, n (%)		
<i>DLBCL</i> , BCN	142 (47,7)	117 (51,1)
<i>DLBCL</i> , kas transformējusies no gausi noritošas limfomas	87 (29,2)	60 (26,2)
Augstas pakāpes B šūnu limfoma	48 (16,1)	33 (14,4)
<i>PMBCL</i>	15 (5,0)	15 (6,6)
<i>FL3B</i>	6 (2,0)	4 (1,7)
Iepriekš saņemto terapijas kursu skaita mediāna (diapazons)	3 (1–12)	3 (1–8)
Refraktāra pret ķīmijterapiju <sup>a</sup> , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Refraktāra <sup>b</sup> , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Recidivējoša <sup>c</sup> , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Sekundāra CNS limfoma Breyanzi infūzijas laikā, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Nekad iepriekšējos terapijasursos nav sasniegta <i>CR</i> , n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

<sup>a</sup> *MYC* un *BCL2* un/vai *BCL6* pārkārtošanās *DLBCL* histoloģijā.

<sup>b</sup> Refraktaritāte pret ķīmijterapiju ir definēta kā stabila slimība (*stable disease – SD*) vai progresējoša slimība (*progressive disease – PD*) pēc pēdējās ķīmijterapijas līdzekļus saturošās shēmas vai slimība, kas recidivējusi < 12 mēnešus pēc autologu cilmes šūnu transplantācijas.

<sup>c</sup> Statuss bija refraktārs, ja pacients sasniedza mazāk nekā pilnīgu atbildes reakciju (*complete response – CR*) pēc iepriekšējās terapijas.

<sup>d</sup> Statuss bija recidivējis, ja pacientam pēc iepriekšējās terapijas bija sasniegta *CR*.

Efektivitāti novērtēja, pamatojoties uz primāro mērķa kritēriju – kopējo atbildes reakcijas rādītāju (*overall response rate – ORR*) – un sekundārajiem mērķa kritērijiem, kas ietvēra pilnīgas atbildes reakcijas (*CR*) rādītāju, atbildes reakcijas ilgumu (*duration of response – DOR*) atbilstoši neatkarīgas

uzraudzības komitejas atzinumam (5. tabula un 1. attēls). Novērošanas ilguma mediāna pētījumā bija 19,9 mēneši (diapazons: no 0,2 līdz 45,2 mēnešiem).

**5. tabula. Pētījums TRANSCEND: atbildes reakcijas rādītājs, atbildes reakcijas ilgums (atbilstoši IRC atzinumam)**

	Visi pacienti, kuriem veikta leikoferēze (N = 298)	Efektivitātes kopa (N = 216)
<b>Kopējais atbildes reakcijas rādītājs<sup>a</sup>, n (%)</b> [95 % TI]	179 (60,1) [54,3; 65,7]	157 (72,7) [66,2; 78,5]
Pilnīga atbildes reakcija, n (%) [95 % TI]	128 (43,0) [37,3; 48,8]	115 (53,2) [46,4; 60,0]
Daļēja atbildes reakcija, n (%) [95 % TI]	51 (17,1) [13,0; 21,9]	42 (19,4) [14,4; 25,4]
<b>Atbildes reakcijas ilgums (DOR)<sup>a,b</sup> (mēneši)</b>	n = 179	n = 157
Mediāna [95% TI] <sup>c</sup>	16,8 [8,0; NS]	20,2 [8,2; NS]
Diapazons	0,0; 27,4	0,0; 27,4
<b>DOR, ja labākā atbildes reakcija ir CR<sup>a,b</sup> (mēneši)</b>	n = 128	n = 115
Mediāna [95 % TI] <sup>c</sup>	26,1 [23,1; NS]	26,1 [23,1; NS]
Diapazons	0,0; 27,4	0,0; 27,4

TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga atbildes reakcija; IRC = neatkarīga uzraudzības komiteja; KM = Kaplāna–Meijera [metode]; NS = nav sasniegts.

<sup>a</sup> Atbilstoši Lugano 2014. gada kritērijiem pēc IRC novērtējuma.

<sup>b</sup> Nāves gadījumus pēc pretvēža terapijas uzsākšanas uzskatīja par notikumiem.

<sup>c</sup> Divpusēja 95 % TI iegūšanai izmantoja KM metodi.

+ Aizvien turpinās.

Laika mediāna līdz atbildes reakcijai (CR vai daļējai atbildes reakcijai [*partial response* – PR]) bija 1,0 mēnesis (diapazons: no 0,7 līdz 8,9 mēnešiem). Laika mediāna līdz CR bija 1,0 mēnesis (diapazons: no 0,8 līdz 12,5 mēnešiem). Atbildes reakcijas ilgums pacientiem, kuri sasniedza CR, bija ilgāks nekā pacientiem ar PR kā labāko atbildes reakciju.

Pētījumā TRANSCEND terapiju saņēma seši pacienti ar sekundāru CNS limfomu, un šiem pacientiem varēja novērtēt efektivitāti. Trīs no šiem sešiem pacientiem sasniedza CR; 2 no 3 pacientiem bija ilgstoša 23 mēnešus ilga remisija, kas aizvien turpinājās pētījuma beigās. Drošuma profils pacientiem ar sekundāru CNS limfomu atbilda drošuma profilam, ko novēroja vispārējā populācijā.

Efektivitātes kopā ORR rezultāti pacientiem ar PMBCL un FL3B bija attiecīgi 79 % (11/14 pacientiem) un 100 % (4/4 pacientiem). CR rādītāji bija 50 % pacientiem ar PMBCL un 100 % pacientiem ar FL3B. Drošuma profils šiem apakštipiem bija vienāds.

Efektivitātes kopā ORR rezultāti pacientiem ar DLBCL, kas transformējusies (t) no iepriekš gausi noritošas folikulāras limfomas (FL), marginālo zonu limfomas (MZL), hroniskas limfocitozes/mazās limfocitozes (CLL/SLL), Valdenstrēma makroglobulinēmijas (WM), bija attiecīgi 86 % (38/44 pacientiem), 43 % (3/7 pacientiem), 50 % (2/4 pacientiem) un 50 % (1/2 pacientiem). CR rādītāji bija attiecīgi 61,4 % tFL, 29 % tMZL, 25 % tCLL/SLL (Rihtera sindroms) un 0 % WM. Drošuma profils šiem apakštipiem bija vienāds. Ilgstoša remisija (tas ir, DOR ≥ 12 mēneši) tika novērota pacientiem ar tFL un tMZL, bet par pacientiem ar tCLL/SLL (4 pacienti) un tWM (2 pacienti), kuriem maksimālais DOR bija attiecīgi 2 un 5,3 mēneši, pieredze ir ļoti ierobežota. Drošuma profils šiem apakštipiem bija vienāds.

Breyanzi klīniskajos pētījumos 89 (39 %) no 229 pacientiem pētījumā TRANSCEND bija 65 gadus veci vai vecāki, bet 19 pacienti (8 %) - 75 gadus veci vai vecāki. Šiem pacientiem un jaunākiem pacientiem novērotais Breyanzi drošums vai efektivitāte bija līdzīgi.

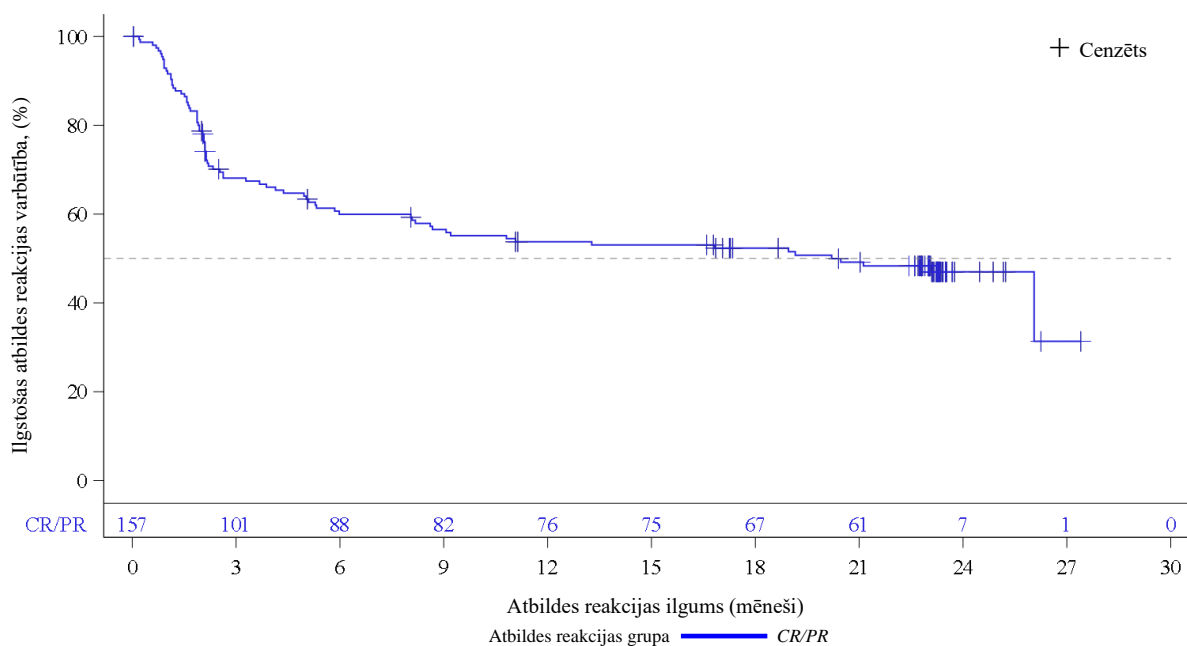
Vienpadsmit pacienti iepriekš saņēma anti-CD19 terapiju, un viņiem efektivitātes un drošuma rezultāti bija līdzīgi tiem, ko novēroja vispārējā populācijā. Visiem pacientiem pirms Breyanzi infūzijas bija CD19 ekspresija.

Pieredze par Breyanzi lietošanu pacientiem ar Austrumu Sadarbības onkoloģijas grupas (ECOG) funkcionālo stāvokli 2 pirms aferēzes (4 pacienti) un pirms alogēnas ACŠ transplantācijas (8 pacienti) ir ierobežota.

No 229 pacientiem, kuri bija ārstēti ar Breyanzi, lielākā daļa pacientu (n = 209) saņēma Breyanzi ieteicamās CD4:CD8 attiecības diapazonā no 0,8 līdz 1,2. Pieredze par Breyanzi lietošanu ārpus šī CD4:CD8 attiecības diapazona (n = 19 virs 1,2; n = 1 zem 0,8) ir ierobežota, tādēļ datu interpretācija šajā apakšgrupā ir ierobežota.

No 115 pacientiem, kuri sasniegta CR, 82 pacientiem (71 %) remisija ilga vismaz 6 mēnešus, bet 72 pacientiem (63 %) remisija ilga vismaz 12 mēnešus.

### 1. attēls. Atbildes reakcijas ilgums pacientiem, kuriem atbilstoši IRC atzinumam bija atbildes reakcija, pētījumā TRANSCEND, efektivitātes kopa



CR = pilnīga atbildes reakcija; PR = daļēja atbildes reakcija.  
Nāves gadījumus pēc pretvēža terapijas uzsākšanas uzskatīja par notikumiem.

Breyanzi terapiju saņēma 11 pacienti, kuriem anamnēzē bija B hepatīts vai C hepatīts; šiem pacientiem, saņemot supresīvu terapiju ar pretvīrusu līdzekļiem saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām, hepatīts atkārtoti neaktivizējās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Pētījums TRANSCEND WORLD

Pētījums TRANSCEND WORLD ir aizvien notiekošs vienas grupas, daudzcentru 2. fāzes pētījums. Tā 1. kohortas mērķis ir sniegt klīnisko pieredzi Breyanzi lietošanā Eiropā, ārstējot pieaugušos pacientus ar 3L+ lielo šūnu B limfomu, kas definēta kā R/R DLBCL (DLBCL BCN [pirmreizēja], transformējusies no FL), augstas pakāpes B šūnu limfomas ar MYC un BCL2 un/vai BCL6 pārkārtošanos DLBCL histoloģijā vai FL3B atbilstoši PVO 2016. gada klasifikācijai. Pacienti, kas

iepriekš bija ārstēti ar anti-CD19 terapiju, pētījumā netika iekļauti. Datus par pacientu un slimības raksturojumu sākotnējā stāvoklī skatīt 6. tabulā.

**6. tabula. Demogrāfiskais un slimības raksturojums sākotnējā stāvoklī pētījumā TRANSCEND WORLD (1. kohorta)**

Raksturlielums	Visi pacienti, kuriem veikta leikoferēze (N = 45)	Breyanzi terapiju saņēmušie pacienti (N = 36)
Vecuma mediāna, gadi (diapazons)	64,0 (26; 73)	61,5 (26,0; 72,0)
≥ 65 gadi, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 gadi, n (%)	0	0
Dzimums, n (%)		
Vīrieši	30 (66,7)	25 (69,4)
Sievietes	15 (33,3)	11 (30,6)
Iepriekš veikta ACŠT, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
autologa ACŠ transplantācija	14 (31,1)	12 (33,3)
alogēna ACŠ transplantācija	0	0
<i>ECOG</i> funkcionālais stāvoklis (atlasē brīdī)	26 (57,8)	19 (52,8)
<i>ECOG</i> ir 0–1, n (%)	18 (40,0)	16 (44,4)
<i>ECOG</i> ir 2, n (%)	1 (2,2)	1 (2,8)
Slimības histoloģiskais apakštīps, n (%)		
<i>DLBCL</i> , BCN	36 (80,0)	31 (87,0)
Augstas pakāpes B šūnu limfoma <sup>a</sup>	7 (15,6)	4 (11,1)
<i>PMBCL</i>	0	0
<i>FL3B</i>	2 (4,4)	1 (2,8)
Refraktāra pret ķīmijterapiju <sup>b</sup> , n (%)	34 (82,2)	29 (80,6)
Refraktāra <sup>c</sup> , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Recidivējoša <sup>d</sup> , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

<sup>a</sup> *MYC* un *BCL2*, un/vai *BCL6* pārkārtošanās *DLBCL* histoloģijā.

<sup>b</sup> Refraktaritāte pret ķīmijterapiju ir definēta kā stabila slimība (*SD*) vai progresējoša slimība (*PD*) pēc pēdējās ķīmijterapijas līdzekļu saturošas shēmas, vai slimība kas recidivējusi < 12 mēnešus pēc autologas cilmes šūnu transplantācijas.

<sup>c</sup> Statuss bija refraktārs, ja pacientam pēc pēdējās iepriekšējās terapijas bija sasniegta mazāk nekā pilnīga atbildes reakcija (*CR*).

<sup>d</sup> Statuss bija recidivējošs, ja pacientam pēc pēdējās iepriekšējās terapijas bija sasniegta *CR*.

Datubāzes datu pēdējās apkopošanas laikā (2021. gada 4. janvārī) 45 pacientiem 1. kohortā bija veikta leikoferēze, un 36 pacienti bija ārstēti ar Breyanzi, novērošanas ilguma mediāna bija 11,6 mēneši. Laika mediāna no leikoferēzes līdz zāļu pieejamībai bija 29 dienas (diapazons: no 24 līdz 38 dienām). Ar Breyanzi ārstēto grupā *ORR* bija 61,1 % (95 % *TI*: 43,5–76,9), un *CR* rādītājs bija 33,3 % (95 % *TI*: 18,6–51,0). Slimības slogs un demogrāfiskie dati sākotnējā stāvoklī liecināja par progresējošu, agresīvu slimību. Breyanzi drošuma profils atbilda kopējai apvienotajai drošuma populācijai. Informāciju par nevēlamajām blakusparādībām, kas bija saistītas ar lizokabtagēna maraleicelu, skatīt 4.8. apakšpunktā.

### *Pediātriskā populācija*

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Breyanzi vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās pediātriskiem pacientiem, kuru ķermeņa masa ir vismaz 6 kg, nobriedušu B limfocītu audzēju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Pētījumā TRANSCEND pēc infūzijas tika novērota Breyanzi ekspansija, kam sekoja bieksponenciāla samazināšanās. Laika mediāna līdz maksimālajai ekspansijai perifēriskajās asinīs bija 11 dienas pēc pirmās infūzijas. Breyanzi bija nosakāms perifēriskajās asinīs līdz 2 gadiem.

Pacientiem ar atbildes reakciju (N = 150), bija 2,85 reizes lielāka  $C_{max}$  mediāna nekā pacientiem bez atbildes reakcijas (N = 45) (attiecīgi 33 766,0, salīdzinot ar 11 846,0 kopijas/ $\mu$ g). Pacientiem ar atbildes reakciju bija 2,22 reizes lielāka  $AUC_{0-28d}$  mediāna nekā pacientiem bez atbildes reakcijas (attiecīgi 257 769,0, salīdzinot ar 116 237,3 dienas\*kopijas/ $\mu$ g).

Pacientiem vecumā līdz 65 gadiem (N = 145)  $C_{max}$  un  $AUC_{0-28d}$  mediāna bija attiecīgi 2,93 reizes un 2,35 reizes lielāka nekā pacientiem  $\geq 65$  gadu vecumā (N = 102, ieskaitot 77 pacientus vecumā no 65 līdz 74 gadiem, 24 pacientus vecumā no 75 līdz 84 gadiem un 1 pacientu  $\geq 85$  gadu vecumā). Dzimumam un ķermeņa masai nebija viennozīmīgas saistības ar  $C_{max}$  un  $AUC_{0-28d}$ .

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Genotoksicitātes testi un kancerogenitātes pētījumi netika veikti.

*In vitro* ekspansijas pētījumi, izmantojot materiālu no veselīgiem donoriem un pacientiem, Breyanzi T limfocītos neuzrādīja nekādas transformācijas un/vai imortalizācijas pierādījumus un noslieci uz transducēto gēnu integrāciju īpašas intereses gēnu tuvumā.

Ņemot vērā zāļu īpašības, neklīniskie pētījumi par fertilitāti, reprodukciju un attīstību netika veikti.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Cryostor CS10  
Nātrijs hlorīds  
Nātrijs glikonāts  
Nātrijs acetāta trihidrāts  
Kālijs hlorīds  
Magnijs hlorīds  
Cilvēka albumīns  
N-acetil-DL-triptofāns  
Kaprilskābe  
Ūdens injekcijām

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts flakons, uzglabājot šķidrā slāpekļa tvaika fāzē

13 mēneši.

## Pēc atkausēšanas

Zāles jāievada tūlīt pēc atkausēšanas. Uzglabāšanas laiks un apstākļi nedrīkst pārsniegt 2 stundas istabas temperatūrā (15 °C–25 °C).

Nedrīkst sasaldēt atkārtoti.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Breyanzi ir jāuzglabā un jātransportē sasaldētā formā šķidrā slāpekļa tvaika fāzē ( $\leq -130$  °C), un tam ir jābūt sasaldētam līdz brīdim, kad pacients ir gatavs terapijai, lai nodrošinātu, ka tiek ievadītas dzīvotspējīgas šūnas. Pēc atkausēšanas zāles nedrīkst atkārtoti sasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atkausēšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Breyanzi piegādā kriouzglabāšanas flakonos, kas izgatavoti no cikliska olefīna kopolimēra. Katrs 5 ml flakons satur 4,6 ml šūnu dispersijas.

CAR+ dzīvotspējīgie T limfocīti (CD8+ šūnu komponents vai CD4+ šūnu komponents) ir iepakoti atsevišķās kastītēs, kurās atkarībā no kriokonservēto zāļu CAR+ dzīvotspējīgo T limfocītu koncentrācijas ir līdz 4 katra komponenta flakoniem.

CD8+ šūnu komponenta un CD4+ šūnu komponenta kastītes ir ievietotas vienā ārējā kastītē.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

#### Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

- Ārstniecības iestādē Breyanzi drīkst transportēt tikai noslēgtos, pret saplīšanu un noplūdi drošos iepakojumos.
- Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Rīkojoties ar Breyanzi, veselības aprūpes speciālistiem jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (jālieto cimdi, aizsargapģērbs un acu aizsardzības līdzekļi), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesšanas.

#### Sagatavošana pirms ievadīšanas

##### *Pirms flakonu atkausēšanas*

- Pārliedzieties, ka pacienta identitāte atbilst pacienta identifikatoriem, kas norādīti uz pārvadāšanas iepakojuma.
- Breyanzi sastāv no CAR+ dzīvotspējīgiem T limfocītiem atsevišķu CD8+ un CD4+ šūnu komponentu formā; katram šūnu komponentam ir atsevišķs infūzijas izlaides sertifikāts (*RfIC*). Izlasiet *RfIC* sertifikātu (pievienots pārvadāšanas iepakojumam), lai uzzinātu, cik šļirču būs nepieciešams un kāds būs ievadāmais CD8+ un CD4+ šūnu komponentu tilpums (šļirču marķējumus piegādā kopā ar *RfIC*).
- Jau laikus apstipriniet infūzijas laiku un pielāgojiet Breyanzi atkausēšanas sākuma laiku tā, lai zāles būtu pieejamas infūzijai, kad pacients ir gatavs.

**Piezīme.** Pēc CAR+ dzīvotspējīgo T limfocītu (CD8+ šūnu un CD4+ šūnu komponentu) flakonu izņemšanas no saldētavas atkausēšana ir jāpabeidz un šūnas ir jāievada 2 stundu laikā.

##### *Flakonu atkausēšana*

- Pārliedzieties, ka pacienta identitāte atbilst pacienta identifikatoriem, kas norādīti uz ārējās kastītes un infūzijas izlaides sertifikātā (*RfIC*).
- Izņemiet CD8+ šūnu komponenta kastīti un CD4+ šūnu komponenta kastīti no ārējās kastītes.

- Atveriet katru iekšējo kastīti un pārbaudiet, vai flakons(-i) nav bojāts(-i). Ja flakoni ir bojāti, sazinieties ar uzņēmumu.
- Uzmanīgi izņemiet flakonus no kastītēm, novietojiet flakonus uz aizsargpaliktņa un atkausējiet istabas temperatūrā. Atkausējiet visus flakonus vienlaikus. **CD8+ un CD4+ šūnu komponentus noteikti turiet atsevišķi.**

#### *Devas sagatavošana*

- Pamatojoties uz CAR+ dzīvotspējīgo T limfocītu koncentrāciju katram komponentam, pilnai devai var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons CD8+ un/vai CD4+ šūnu komponentu. Katram saņemtajam CD8+ vai CD4+ šūnu komponenta flakonam jāsaņem atsevišķa šļirce.

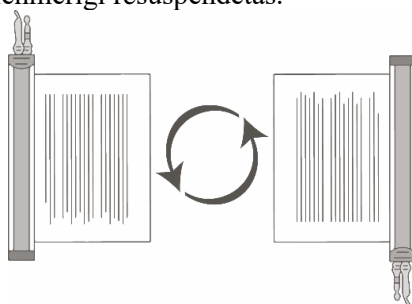
#### **Piezīme. Katra komponenta atvelkamais un ar infūziju ievadāmais tilpums var atšķirties.**

- Katrs 5 ml flakons satur kopējo atvelkamo tilpumu 4,6 ml CD8+ vai CD4+ šūnu komponenta T limfocītu. Katra komponenta infūzijas izlaides sertifikātā (*RfIC*) ir norādīts katrā šļircē atvelkamais šūnu tilpums (ml). Norādītā tilpuma atvilkšanai no katra flakona izmantojiet mazāko nepieciešamo šļirci (no 1 ml līdz 5 ml) ar Luera tipa savienojuma galu. Par 3 ml mazākam tilpumam nedrīkst izmantot 5 ml šļirci.
- **Vispirms sagatavojiet CD8+ šūnu komponenta šļirci(-es).** Pārlicinieties, ka pacienta identifikatori CD8+ šūnu komponenta šļircēs marķējumā atbilst pacienta identifikatoriem CD8+ šūnu komponenta flakona marķējumā. Pirms nepieciešamā daudzuma ievilkšanas šļircē(-ēs) piestipriniet CD8+ šūnu komponenta šļircēs marķējumu pie šļircēs(-ēm).
- Atkārtojiet šīs darbības, lai sagatavotu CD4+ šūnu komponentu.

**Piezīme.** Ir svarīgi pārlicināties, ka atvilktais katra šūnu komponenta tilpums atbilst tilpumam, kas norādīts attiecīgajā infūzijas izlaides sertifikātā (*RfIC*).

Nepieciešamais šūnu tilpums no katra flakona atsevišķā šļircē jāievelk atbilstoši turpmāk sniegtajiem norādījumiem.

1. Turiet atkausēto(-os) flakonu(-us) vertikāli un uzmanīgi to(-s) apvēršiet, lai sajauktu šūnu preparātu. Ja novēro agregātu veidošanos, turpiniet apvērst flakonu(-us), līdz agregāti ir disperģējušies un šūnas ir vienmērīgi resuspendētas.



Flakons vertikāli

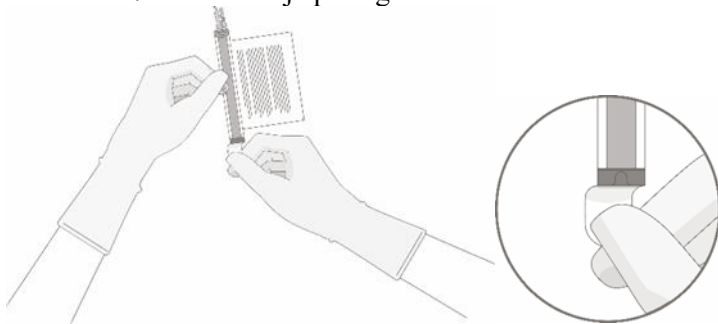
Flakons apvērsts

2. Vizuāli pārbaudiet, vai atkausētais(-ie) flakons(-i) nav bojāts(-i) un vai no tā(-iem) nav noplūdes. Flakonu nedrīkst lietot, ja tas ir bojāts vai nenotiek agregātu disperģēšanās; sazinieties ar uzņēmumu. Šķidrumam flakonos ir jābūt nedaudz necaurspīdīgam līdz necaurspīdīgam, bezkrāsainam, līdz dzeltenam vai brūngandzeltenam.



3. Noņemiet polialumīnija pārsegu (ja tāds ir) no flakona apakšas un ar spirtotu tamponu noslaukiet starpsienu. Pirms turpmākām darbībām nogaidiet, līdz tā nožūst.

**PIEZĪME.** Polialumīnija pārsega neesamība neietekmē flakona sterilitāti.

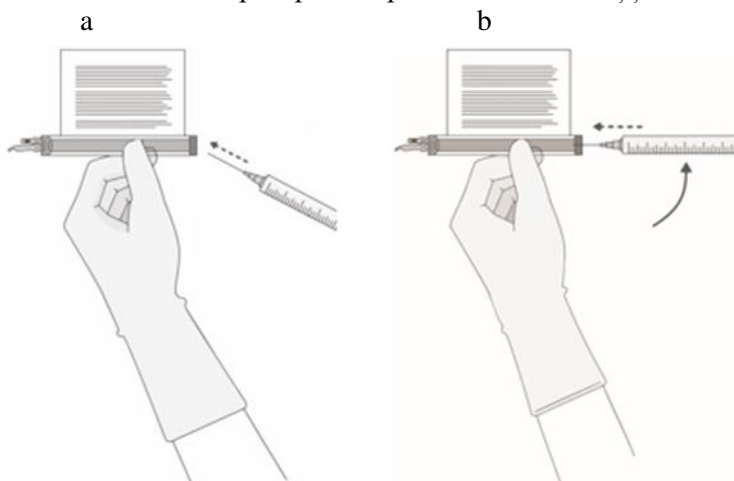


4. Flakonu(-us) turot vertikāli, nogrieziet sistēmas caurulītes aizslēgu flakona augšpusē tieši virs filtra, lai atvērtu flakona gaisa vārstu.

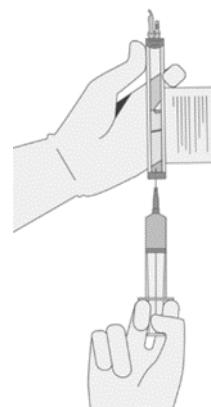
**PIEZĪME.** Rūpīgi izvēlieties filteram pareizo sistēmas caurulīti. Jāgriež **TIKAI** caurulīte ar filtra.



5. Turiet 20. izmēra, 1–1 ½ collu adatu ar adatas gala atveri vērstu prom no izguves porta starpsienas.
- Ievadiet adatu starpsienā 45°–60° leņķī, caurdurot izguves porta starpsienu.
  - Adatā ievirzoties flakonā, pakāpeniski palieliniet adatas leņķi.



6. Šļircē **NEIEVELKOT** gaisu, lēni atvelciet nepieciešamo tilpumu (kā norādīts infūzijas izlaides sertifikātā (*RfIC*)).



7. Pirms turpmākām darbībām rūpīgi pārbaudiet šļirci, vai tajā nav šūnu atlieku pazīmju. Ja redzamas šūnu atliekas, sazinieties ar uzņēmumu.
8. Pārbaudiet, vai CD8+/CD4+ šūnu komponenta tilpums atbilst infūzijas izlaides sertifikātā (*RfIC*) norādītajam attiecīgā komponenta tilpumam.

Pēc tilpuma pārbaudes novietojiet flakonu un šļirci horizontālā pozīcijā un noņemiet šļirci/adatu no flakona.

Uzmanīgi atvienojiet adatu no šļirces un uzlieciet šļircei vāciņu.



9. Joprojām turot flakonu horizontāli, ielieciet to atpakaļ kastītē, lai novērstu noplūdi no flakona.
10. Iznīciniet neizlietoto Breyanzi (skatīt 6.6. apakšpunktu).

### Ievadīšana

Papildu informāciju par ievadīšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

- Lai izskalotu visu infūzijas sistēmu pirms un pēc katras CD8+ vai CD4+ šūnu komponenta ievadīšanas reizes, izmantojiet nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu intravenozām injekcijām.
- Vispirms ievadiet CD8+ šūnu komponentu. Visu CD8+ šūnu komponenta tilpumu ievada intravenozi ar infūzijas ātrumu aptuveni 0,5 ml/minūtē, izmantojot tuvāko portu vai Y veida (pievienošanas) atzaru.
- Ja CD8+ komponenta pilnai šūnu devai nepieciešama vairāk nekā viena šļirce, tilpumu no katras šļirces ievadiet secīgi bez starplaika starp šļircu satura ievadīšanu (ja vien nav klīniska iemesla aizkavēt devas ievadīšanu, piemēram, reakcija pret infūziju). Pēc CD8+ šūnu komponenta ievadīšanas izskalojiet sistēmu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
- Tūlīt pēc CD8+ šūnu komponenta ievadīšanas beigām ievadiet CD4+ šūnu komponentu, izpildot tādas pašas darbības un ievērojot tādu pašu infūzijas ātrumu, kāds aprakstīts CD8+ šūnu komponenta ievadīšanai. Pēc CD4+ šūnu komponenta ievadīšanas izskalojiet sistēmu ar pietiekamu daudzumu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām, lai iztīrītu sistēmu un *i.v.* katetru visā garumā. Infūzijas ilgums atšķirsies un parasti būs mazāks par 15 minūtēm katram komponentam.

### Piesardzības pasākumi zāļu likvidēšanā

Ar neizlietotajām zālēm un visiem materiāliem, kas bijuši saskarē ar Breyanzi (cietie un šķidrie atkritumi), jārīkojas un tie jāiznīcina kā iespējami infekciozi atkritumi atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīcību ar cilvēka izcelsmes materiālu.

### Nejauša saskare

- Nejaušas saskares gadījumā ievērojiet vietējās vadlīnijas par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu. Darba virsmas un materiāli, kas nonākuši iespējamā saskarē ar Breyanzi, jāattīra ar atbilstošu dezinfekcijas līdzekli.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1631/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: {GGGG. gada DD. mēnesis}

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVO VIELU RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS,  
KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS  
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ  
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVO VIELU RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvo vielu ražotāja nosaukums un adrese

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

### Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

### **• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

### **• Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Galvenie elementi:

Tocilizumaba pieejamība un centra kvalifikācija, izmantojot kontrolētās izplatīšanas programmu

RAĪ nodrošinās, ka slimnīcas un ar tām saistītie centri, kas izsniedz Breyanzi, atbilst apstiprinātajai kontrolētās izplatīšanas programmai:

- klīniskā centrā nodrošinot tūlītēju vienas tocilizumaba devas pieejamību uz katru pacientu pirms Breyanzi infūzijas. Ārstniecības iestādē ir jābūt pieejamai arī papildu tocilizumaba devai 8 stundu laikā pēc katras devas ievadīšanas. Izņēmuma gadījumā, kad tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā, ārstniecības iestādē ir nodrošināta piemērotu tocilizumaba aizstāj līdzekļu pieejamība CRS ārstēšanai;
- nodrošinot to, ka pacienta ārstēšanā iesaistītie veselības aprūpes speciālisti ir pabeiguši izglītojošo programmu.

Izglītojošā programma

Pirms Breyanzi laišanas katras dalībvalsts tirgū RAĪ ir jāaskaņo izglītojošo materiālu saturs un formāts ar valsts kompetento iestādi.

Veselības aprūpes speciālistus izglītojošā programma

Visiem veselības aprūpes speciālistiem, kas varētu parakstīt, izsniegt un lietot Breyanzi, ir nodrošinātas vadlīnijas veselības aprūpes speciālistam, kas saturēs informāciju par:

- CRS un nopietnu neiroloģisko nevēlamo blakusparādību atklāšanu;
- CRS un nopietnu neiroloģisko nevēlamo blakusparādību ārstēšanu;
- CRS un nopietnu neiroloģisku blakusparādību pienācīgu kontroli;
- visas būtiskās informācijas sniegšanu pacientiem;
- vienas tocilizumaba devas tūlītējas pieejamības nodrošināšanu ārstniecības iestādē uz katru pacientu pirms Breyanzi infūzijas. Ārstniecības iestādē ir jābūt pieejamai papildu tocilizumaba devai 8 stundu laikā pēc katras iepriekšējās devas lietošanas. Izņēmuma gadījumā, kad tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā, ārstniecības iestādē ir jānodrošina piemērotu tocilizumaba aizstāj līdzekļu pieejamība CRS ārstēšanai;
- kontaktinformāciju audzēja paraugu testēšanai pēc sekundāra T šūnu izcelsmes ļaundabīga audzēja rašanās;
- drošuma un efektivitātes ilgtermiņa novērošanas pētījumu un to, cik svarīgi ir sniegt ieguldījumu šajā pētījumā;
- pietiekamas un atbilstošas ziņošanas par nevēlamajām blakusparādībām nodrošināšanu;
- detalizētiem norādījumiem par atkausēšanas procedūru.

Pacientus izglītojošā programma

Visiem pacientiem, kuri saņem Breyanzi, ir jāizsniedz pacienta kartīte, kas satur šādu galveno informāciju par:

- ar Breyanzi saistītiem CRS un nopietnu neiroloģisko nevēlamo blakusparādību riskiem;
- nepieciešamību nekavējoties ziņot ārstējošajam ārstam par iespējamiem CRS un neirotoksicitātes simptomiem;
- nepieciešamību vismaz 4 nedēļas pēc Breyanzi infūzijas uzturēties netālu no iestādes, kurā tika ievadīta Breyanzi deva;
- nepieciešamību visu laiku nēsāt līdz pacienta kartīti;
- atgādinājumu pacientiem uzrādīt pacienta kartīti veselības aprūpes speciālistiem, tai skaitā neparedzētos gadījumos, un paziņojumu veselības aprūpes speciālistam par to, ka pacients saņem ārstēšanu ar Breyanzi;
- laukiem, kuros jāieraksta parakstītāja kontaktinformācija un partijas numurs.

- **Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
Lai papildus novērtētu zāļu kvalitātes un klīnisko iznākumu atbilstību, RAĪ iesniegs sēriju analīžu rezultātus un atbilstošos klīniskā drošuma un efektivitātes datus vismaz par trīsdesmit (30) Breyanzi gatavā produkta sērijām, kas izmantotas, lai ārstētu pacientus, kuri iekļauti neintervences pētījumā ar iepriekš apstiprinātu protokolu, pamatojoties uz esošo reģistru datu sekundāra izmantošanu. Pamatojoties uz šiem datiem, RAĪ arī sniegs vērtējumu par to, vai ir nepieciešamas izmaiņas gatavā produkta specifikācijās. Starpposma ziņojumi ir jāiesniedz aptuveni pēc 15 sērijām, un nekavējoties ir jāziņo par visiem rezultātiem, kas būtiski neatbilst tendencēm	Starpposma ziņojumu iesniegšana atbilstoši RPP.  Galīgais ziņojums: līdz 2026. gada 31. decembrim
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums ( <i>PASS</i> ): lai papildus raksturotu Breyanzi ilgtermiņa drošumu un efektivitāti pieaugušajiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru <i>DLBCL</i> , <i>PMBCL</i> , <i>FL3B</i> pēc divām vai vairākām izvēles sistēmiskām terapijām, RAĪ saskaņā ar iepriekš apstiprinātu protokolu veiks prospektīvu pētījumu, pamatojoties uz reģistra datiem, un iesniegs šī pētījuma rezultātus	Starpposma ziņojumu iesniegšana atbilstoši RPP. Galīgais ziņojums: 2043. gada 3. ceturksnis
Lai papildus raksturotu Breyanzi ilgtermiņa efektivitāti un drošumu pacientiem, kam ārstēta recidivējoša vai refraktāra <i>DLBCL</i> , <i>PMBCL</i> , <i>FL3B</i> pēc divām vai vairākām izvēles sistēmiskām terapijām, RAĪ jāiesniedz pētījuma 017001 novērošanas dati par 24 mēnešu periodu pēc Breyanzi infūzijas (pētījumā iekļautajā un ārstētajā populācijā)	2022. gada 4. ceturksnis
Lai papildus raksturotu Breyanzi ilgtermiņa efektivitāti un drošumu pacientiem, kam ārstēta recidivējoša vai refraktāra <i>DLBCL</i> , <i>PMBCL</i> , <i>FL3B</i> pēc divām vai vairākām izvēles sistēmiskām terapijām, RAĪ jāiesniedz pētījuma JCAR017-BCM-001 1. kohortas novērošanas dati par 24 mēnešu periodu pēc Breyanzi infūzijas (pētījumā iekļautajā un ārstētajā populācijā)	2022. gada 4. ceturksnis

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

### ĀRĒJĀ KASTĪTE

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  šūnas/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  šūnas/ml dispersija infūzijām

*lisocabtagene maraleucel* (CAR+ dzīvotspējīgi T limfocīti)

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Autologu cilvēka T limfocītu, kas ir ģenētiski modificēti ar anti-CD19 himērisku antigēna receptoru (CAR) kodējošu lentivīrusa vektoru, populācija, kas sastāv no CD8+ un CD4+ šūnu komponentiem ar stiprumu  $1,1-70 \times 10^6$  CAR+ dzīvotspējīgi T limfocīti/ml katram komponentam.

Šīs zāles satur cilvēka izcelsmes šūnas.

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: Cryostor CS10, nātrija hlorīdu, nātrija glikonātu, nātrija acetāta trihidrātu, kālija hlorīdu, magnija hlorīdu, cilvēka albumīnu, N-acetil-DL-triptofānu, kaprīlskābi, ūdeni injekcijām. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām

Satur:

1–4 flakonus CD8+ šūnu komponenta un 1–4 flakonus CD4+ šūnu komponenta.

Saturs: 4,6 ml šūnu dispersijas/flakonā.

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.

Neapstarot.

NELIETOT leukocītus aizturošu filtru.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju un infūzijas izlaides sertifikātu.

STOP! Pirms infūzijas apstiprināt pacienta ID.

**Vispirms jāievada CD8+ šūnu komponents.**

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Tikai autologai lietošanai

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

	CD8+ šūnu komponents	CD4+ šūnu komponents
EXP		

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt un transportēt sasaldētu šķidrā slāpekļa tvaika fāzē ( $\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).  
Nesasaldēt atkārtoti.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar izlietoto cilvēka izcelsmes materiālu.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1631/001

**13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS**

Apstiprināt pacienta ID

SEC:

Vārds:

Uzvārds:

Dzimšanas datums:

JOIN:

Aph ID/DIN:

	CD8+ šūnu komponents	CD4+ šūnu komponents
Lot		

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams.

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ IEKŠĒJĀS KASTĪTES

### KASTĪTE (CD8+ ŠŪNU KOMPONENTS)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  šūnas/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  šūnas/ml dispersija infūzijām  
*lisocabtagene maraleucel* (CAR+ dzīvotspējīgi T limfocīti)

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Autologi cilvēka T limfocīti, kas ir ģenētiski modificēti ar anti-CD19 himērisku antigēna receptoru (CAR) kodējošu lentivīrusa vektoru

##### **CD8+ šūnu komponents**

Flakons satur  $5,1-322 \times 10^6$  CAR+ dzīvotspējīgus T limfocītus 4,6 mililitros ( $1,1-70 \times 10^6$  šūnas/ml)

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: Cryostor CS10, nātrija hlorīdu, nātrija glikonātu, nātrija acetāta trihidrātu, kālija hlorīdu, magnija hlorīdu, cilvēka albumīnu, N-acetil-DL-triptofānu, kaprīlskābi, ūdeni injekcijām. Papildu informāciju skatīt uz ārējās kastītes un lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām

1-4 flakoni CAR+ dzīvotspējīgu T limfocītu (CD8+ šūnu komponents)

Saturs: 4,6 ml šūnu dispersijas/flakonā.

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.

Neapstarot.

NELIETOT leukocītus aizturošu filtru.

Pirms lietošanas izlasiet informāciju uz ārējās kastītes, infūzijas izlaides sertifikātu un lietošanas instrukciju.

##### **1. CD8+ jāievada vispirms**

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai autologai lietošanai

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt un transportēt sasaldētu šķidrā slāpekļa tvaika fāzē ( $\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).  
Nesasaldēt atkārtoti.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar izlietoto cilvēka izcelsmes materiālu.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1631/001

**13. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>**

Apstiprināt pacienta ID  
Vārds:  
Uzvārds:  
Dzimšanas datums:  
JOIN:  
Aph ID/DIN:  
Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams.

## INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ IEKŠĒJĀS KASTĪTES

### KASTĪTE (CD4+ ŠŪNU KOMPONENTS)

#### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  šūnas/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  šūnas/ml dispersija infūzijām  
*lisocabtagene maraleucel* (CAR+ dzīvotspējīgi T limfocīti)

#### 2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Autologi cilvēka T limfocīti, kas ir ģenētiski modificēti ar anti-CD19 himērisku antigēna receptoru (CAR) kodējošu lentivīrusa vektoru

##### **CD4+ šūnu komponents**

Flakons satur  $5,1-322 \times 10^6$  CAR+ dzīvotspējīgus T limfocītus 4,6 mililitros ( $1,1-70 \times 10^6$  šūnas/ml)

#### 3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī: Cryostor CS10, nātrija hlorīdu, nātrija glikonātu, nātrija acetāta trihidrātu, kālija hlorīdu, magnija hlorīdu, cilvēka albumīnu, N-acetil-DL-triptofānu, kaprīlskābi, ūdeni injekcijām. Papildu informāciju skatīt uz ārējās kastītes un lietošanas instrukcijā.

#### 4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija infūzijām

1-4 flakoni CAR+ dzīvotspējīgu T limfocītu (CD4+ šūnu komponents)

Saturs: 4,6 ml šūnu dispersijas/flakonā.

#### 5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Intravenozai lietošanai.

Neapstarot.

NELIETOT leukocītus aizturošu filtru.

Pirms lietošanas izlasiet informāciju uz ārējās kastītes, infūzijas izlaides sertifikātu un lietošanas instrukciju.

##### **2. CD4+ jāievada pēc CD8+**

#### 6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### 7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Tikai autologai lietošanai



**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt un transportēt sasaldētu šķidrā slāpekļa tvaika fāzē ( $\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).  
Nesasaldēt atkārtoti.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar izlietoto cilvēka izcelsmes materiālu.

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1631/001

**13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS**

Apstiprināt pacienta ID  
Vārds:  
Uzvārds:  
Dzimšanas datums:  
JOIN:  
Aph ID/DIN:  
Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

Nav piemērojams.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

Nav piemērojams.

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA MARĶĒJUMS (CD8+ ŠŪNU KOMPONENTS)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Breyanzi 1,1–70 × 10<sup>6</sup> šūnas/ml / 1,1–70 × 10<sup>6</sup> šūnas/ml infūzija  
*lisocabtagene maraleucel* (CAR+ dzīvotspējīgi T limfocīti)  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

1. CD8+ jāievada vispirms

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS**

Apstiprināt pacienta ID  
Vārds:  
Uzvārds:  
Dzimšanas datums:  
JOIN:  
Aph ID/DIN:  
Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

CD8+ šūnu komponents 5,1–322 × 10<sup>6</sup> šūnas/4,6 ml

**6. CITA**

Tikai autologai lietošanai

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA MARĶĒJUMS (CD4+ ŠŪNU KOMPONENTS)**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  šūnas/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  šūnas/ml infūzija  
*lisocabtagene maraleucel* (CAR+ dzīvotspējīgi T limfocīti)  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

2. CD4+ jāievada pēc CD8+

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS**

Apstiprināt pacienta ID  
Vārds:  
Uzvārds:  
Dzimšanas datums:  
JOIN:  
Aph ID/DIN:  
Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

CD4+ šūnu komponents  $5,1-322 \times 10^6$  šūnas/4,6 ml

**6. CITA**

Tikai autologai lietošanai

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA INFŪZIJAS IZLAIDES SERTIFIKĀTĀ (R/IC), KURŠ PIEVIENOTS KATRAM SŪTĪJUMAM VIENAM PACIENTAM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Breyanzi  $1,1-70 \times 10^6$  šūnas/ml /  $1,1-70 \times 10^6$  šūnas/ml dispersija infūzijām  
*lisocabtagene maraleucel* (CAR+ dzīvotspējīgi T limfocīti)

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Autologu cilvēka T limfocītu, kas ir ģenētiski modificētas ar anti-CD19 himērisku antigēna receptoru (CAR) kodējošu lentivīrusa vektoru, populācija, kas sastāv no CD8+ un CD4+ šūnu komponentiem ar katra komponenta stiprumu  $1,1-70 \times 10^6$  CAR+ dzīvotspējīgi T limfocīti/ml.

**3. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

Dispersija infūzijām  
1-4 flakoni CAR+ dzīvotspējīgu T limfocītu  
Saturs: 4,6 ml šūnu dispersijas/flakonā.

**CD8+ šūnu komponents**

**CD4+ šūnu komponents**

Flakons satur  $5,1-322 \times 10^6$  CAR+ dzīvotspējīgus T limfocītus 4,6 mililitros ( $1,1-70 \times 10^6$  šūnas/ml)

**Informācija par zālēm**

Pilnu informāciju par devām skatīt zāļu aprakstā. Devu pārbaudes lapa ir pievienota šī infūzijas izlaides sertifikāta (R/IC) beigās.

<b>Deva</b>	[mainīgais lauks] $\times 10^6$ CAR+ dzīvotspējīgu T limfocītu		
<b>CAR+ dzīvotspējīgu T limfocītu koncentrācija</b>	[mainīgais lauks] $\times 10^6$ CAR+ dzīvotspējīgu T limfocītu/ml		
<b>Kopējais ievadāmais tilpums</b>	[mainīgais lauks] ml	Nepieciešamais flakonu skaits:	[mainīgais lauks]
<b>No katra flakona ievadāmais tilpums</b>	1. flakons	[mainīgais lauks] ml	3. flakons [mainīgais lauks] ml vai <input type="checkbox"/> N/A
	2. flakons	[mainīgais lauks] ml vai <input type="checkbox"/> N/A	4. flakons [mainīgais lauks] ml vai <input type="checkbox"/> N/A
<b>Svarīgi!</b> Katram flakonam izmantot vienu šļirci. Infūzijas veidā ievadīt drīkst tikai norādīto "no katra flakona ievadāmo tilpumu".			

**Šajā iepakojumā iekļauto šļircu marķējums**

**CD8+ šūnu komponenta infūzijas tilpums katrā šļircē un šļircu marķējums**

**CD4+ šūnu komponenta infūzijas tilpums katrā šļircē un šļircu marķējums**

Piezīme. Katram flakonam izmantot vienu šļirci. Infūzijas veidā ievadīt drīkst tikai norādīto "no katra flakona ievadāmo tilpumu".

Pirmās šļirces tilpums [mainīgais lauks] ml	CD8+ šūnu komponenta 1. šļirces marķējumu piestiprināt šeit CD4+ šūnu komponenta 1. šļirces marķējumu piestiprināt šeit Noplēst šeit
Otrās šļirces tilpums [mainīgais lauks] ml VAI DZĒST	CD8+ šūnu komponenta 2. šļirces marķējumu piestiprināt šeit CD4+ šūnu komponenta 2. šļirces marķējumu piestiprināt šeit Noplēst šeit
Trešās šļirces tilpums [mainīgais lauks] ml VAI DZĒST	CD8+ šūnu komponenta 3. šļirces marķējumu piestiprināt šeit CD4+ šūnu komponenta 3. šļirces marķējumu piestiprināt šeit Noplēst šeit
Ceturtais šļirces tilpums [mainīgais lauks] ml VAI DZĒST	CD8+ šūnu komponenta 4. šļirces marķējumu piestiprināt šeit CD4+ šūnu komponenta 4. šļirces marķējumu piestiprināt šeit Noplēst šeit

#### 4. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet zāļu informāciju.

Intravenozai lietošanai.

Neapstarot.

NELIETOT leikocītus aizturošu filtru.

Pirms lietošanas izlasiet informāciju uz ārējās kastītes, infūzijas izlaides sertifikātu (*RfIC*) un lietošanas instrukciju.

#### 5. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

SAGLABĀJIET ŠO DOKUMENTU UN TURJET TO PIEEJAMU, SAGATAVOJOT BREYANZI IEVADĪŠANAI

Gadījumā, ja Jums ir radušās jebkādas bažas vai jautājumi, zvaniet:

Šīs veidlapas kopiju saglabājiet pacienta medicīniskajā lietā.

Tikai autologai lietošanai.

#### 6. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt un transportēt sasaldētu šķidrā slāpekļa tvaika fāzē ( $\leq -130$  °C).

Nedrīkst sasaldēt atkārtoti.

**7. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Informācija par zālēm

Ražotājs:	
Ražošanas datums:	
Derīguma termiņš:	

**8. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīkošanos ar izlietoto cilvēka izcelsmes materiālu.

**9. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS**

Informācija par pacientu

Vārds:		Uzvārds:	
Dzimšanas datums:		Lot:	
JOIN:		AphPH ID/DIN:	
SEC:			

**10. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/22/1631/001

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

**Breyanzi 1,1–70 × 10<sup>6</sup> šūnas/ml / 1,1–70 × 10<sup>6</sup> šūnas/ml dispersija infūzijām**  
lisocabtagene maraleucel (himēriska antigēna receptora [CAR] pozitīvi dzīvotspējīgi T limfocīti)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu saņemšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ārsts izsniegs Jums pacienta kartīti. Rūpīgi izlasiet to un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus.
- Apmeklējot ārstu vai medmāsu vai dodoties uz slimnīcu, vienmēr uzrādiet pacienta kartīti.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmātai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt**

1. Kas ir Breyanzi un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Breyanzi saņemšanas
3. Kā Breyanzi saņemt
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Breyanzi
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### 1. Kas ir Breyanzi un kādam nolūkam to lieto

#### **Kas ir Breyanzi**

Breyanzi satur aktīvo vielu lizocabtagēna maraleicelu, kas ir tāda veida ārstēšanas līdzeklis, ko sauc par “ģenētiski modificētu šūnu terapiju”.

Breyanzi izgatavos no Jūsu paša leikocītiem. Šim nolūkam tiks paņemts mazliet Jūsu asiņu, no tām tiks atdalīti leikocīti, un tie tiks nosūtīti uz laboratoriju, kur, tos modificējot, tiks iegūts Breyanzi.

#### **Kādam nolūkam Breyanzi lieto**

Breyanzi lieto, lai ārstētu pieaugušos, kuriem ir asins vēža veids, ko sauc par limfomu un kas ietekmē limfātiskos audus un izraisa nekontrolētu leikocītu augšanu. Breyanzi lieto, lai ārstētu:

- difūzu lielo B šūnu limfomu;
- primāru videnes lielo B šūnu limfomu;
- folikulāru 3.B pakāpes limfomu.

To lieto, ja vismaz 2 iepriekš izmantotās ārstēšanas metodes nav palīdzējušas vai vairs neiedarbojas.

#### **Kā Breyanzi darbojas**

- Breyanzi šūnas ir ģenētiski modificētas, lai tās atpazītu limfomas šūnas Jūsu organismā.
- Šīs šūnas ievadot atpakaļ Jūsu asinīs, tās atpazīs limfomas šūnas un tām uzbruks.

### 2. Kas Jums jāzina pirms Breyanzi saņemšanas

**Jūs nedrīkstat saņemt Breyanzi šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret kādu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, konsultējieties ar ārstu;
- ja Jūs nevarat saņemt terapiju (ko sauc par limfocītu skaitu samazinošo ķīmijterapiju), kas samazina leikocītu skaitu asinīs (skatīt arī 3. punktu “Kā Breyanzi saņemt”).

## **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

### **Pirms Breyanzi saņemšanas Jums jāpastāsta ārstam, ja:**

- Jums ir jebkādi plaušu vai sirds darbības traucējumi;
- Jums ir zems asinsspiediens;
- Jums ir infekcija vai cita iekaisīga slimība. Infekciju ārstēs, pirms Jūs saņemsiet Breyanzi;
- pēdējo 4 mēnešu laikā Jums ir veikta cita cilvēka cilmes šūnu transplantācija – pārstādītās šūnas var uzbrukt Jūsu organismam (transplantāta reakcija pret saimnieku), izraisot tādas simptomus kā izsitumi, slikta dūša, vemšana, caureja un asiņaina vēdera izeja;
- Jūs ievērojat, ka vēža simptomi pastiprinās. Šie simptomi var ietvert drudzi, vājuma sajūtu, svīšanu naktīs, pēkšņu novājināšanos;
- Jums ir bijis B vai C hepatīts vai cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcija;
- esat vakcinējies pēdējo 6 nedēļu laikā vai plānojat vakcinēties dažu nākamo mēnešu laikā. Sīkāku informāciju skatīt sadaļā “**Dzīvās vakcīnas**”.

Ja jebkas no iepriekš minētā attiecas uz (vai Jūs neesat pārliecināts), pirms Breyanzi saņemšanas konsultējieties ar ārstu.

## **Izmeklējumi un pārbaudes**

### **Pirms Jums ievadīs Breyanzi, ārsts:**

- pārbaudīs Jūsu plaušas, sirdi un asinsspiedienu;
- pārbaudīs, vai nav infekcijas pazīmju, – jebkuru infekciju ārstēs pirms Breyanzi saņemšanas;
- pārbaudīs, vai nav pazīmju, kas liecina par transplantāta reakciju pret saimnieku un kas var rasties pēc cita cilvēka cilmes šūnu transplantācijas;
- pārbaudīs urīnskābes līmeni asinīs un noteiks, cik daudz vēža šūnu ir asinīs. Tas ļaus noskaidrot, vai Jums var rasties traucējumi, ko sauc par audzēja sabrukšanas sindromu. Jums var nozīmēt zāles šo traucējumu novēršanai;
- pārbaudīs, vai Jūsu vēzis neprogresē;
- pārbaudīs, vai Jums nav B un C hepatīta, kā arī HIV infekcijas.

## **Pēc Breyanzi ievadīšanas**

- Ja Jums rodas noteiktas nopietnas blakusparādības, Jums par to nekavējoties jāpastāsta ārstam vai medmāsai, jo var būt nepieciešama to ārstēšana. Skatīt sadaļu “Nopietnas blakusparādības” 4. punktā.
- Ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu asinsainu, jo var samazināties asins šūnu skaits.
- Vismaz 4 nedēļas Jums būs jāuzturas netālu no ārstniecības iestādes, kurā saņēmsiet Breyanzi. Skatīt 3. un 4. punktu.
- Jūs nedrīkstat ziedot asinis, orgānus, audus vai šūnas transplantācijai.

Jūs lūgs piekrist iekļaušanai reģistrā vismaz 15 gadus, lai labāk izprastu Breyanzi ilgtermiņa iedarbību.

## **Bērni un pusaudži**

Breyanzi nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

## **Citas zāles un Breyanzi**

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, kuras lietojat bez receptes.

Informāciju par zālēm, kuras Jūs saņemsiet pirms Breyanzi lietošanas, skatīt 3. punktā.

## **Zāles, kas ietekmē imūno sistēmu**

Pirms Breyanzi saņemšanas pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja lietojat kādas zāles, kas pavājina imūno sistēmu, piemēram,

- kortikosteroīdus.

Tas nepieciešams, jo šīs zāles var samazināt Breyanzi iedarbību.

### **Citas zāles, ko izmanto vēža ārstēšanai**

Dažas pretvēža zāles var samazināt Breyanzi iedarbību. Ārsts novērtēs, vai Jums ir nepieciešami citi vēža ārstēšanas līdzekļi.

### **Dzīvas vakcīnas**

Jums nedrīkst ievadīt noteiktas vakcīnas, ko sauc par dzīvām vakcīnām:

- 6 nedēļas pirms īsā ķīmijterapijas kursa saņemšanas (ko sauc par limfocītu skaitu samazinošo ķīmijterapiju), kas nepieciešams, lai sagatavotu Jūsu organismu Breyanzi iedarbībai;
- Breyanzi terapijas laikā;
- pēc ārstēšanas, kamēr Jūsu imūnā sistēma atjaunojas.

Konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir nepieciešama vakcinācija.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas vai limfocītu skaitu samazinošās ķīmijterapijas konsultējieties ar ārstu. Breyanzi iedarbība grūtniecēm vai sievietēm, kuras baro bērnu ar krūti, nav zināma, un tas var kaitēt Jūsu vēl nedzimušajam bērnam vai ar krūti barotam bērnam.

- Ja pēc Breyanzi terapijas Jums iestājas grūtniecība vai domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- Jums tiks veikts grūtniecības tests pirms ārstēšanas sākšanas. Breyanzi drīkst lietot tikai tad, ja rezultāts uzrāda, ka neesat grūtniece.

Pārrunājiet ar ārstu vajadzību izmantot kontracepciju.

Pārrunājiet ar ārstu grūtniecību, ja esat saņēmusi Breyanzi.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nevadiet transportlīdzekli, neapkalpojiet mehānismus un neveiciet darbības, kuru gadījumā Jums nepieciešama modrība, vismaz 8 nedēļas pēc ārstēšanas. Breyanzi var izraisīt miegainību, modrības traucējumu, apjukumu un lēkmes (krampjus).

### **Breyanzi satur nātriju, kāliju un dimetilsulfoksīdu (DMSO)**

Šīs zāles satur līdz 12,5 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamās/vārāmās sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 0,6 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Vienā devā varat saņemt līdz 8 šo zāļu flakoniem, kas kopā satur 100 mg nātrija jeb 5 % ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur līdz 0,2 mmol (vai 6,5 mg) kālija katrā devā. Ārsts ņems vērā šo kālija saturu, ja Jums ir samazināta nieru funkcija vai kontrolēta kālija diēta.

Šīs zāles satur arī DMSO, kas var izraisīt smagas paaugstinātas jutības reakcijas.

## **3. Kā Breyanzi saņemt**

### **Pacienta kartīte**

- Ārsts izsniegs Jums pacienta kartīti. Rūpīgi izlasiet to un ievērojiet tajā sniegtos norādījumus.
- Apmeklējot ārstu vai medmāsu vai dodoties uz slimnīcu, vienmēr uzrādiet pacienta kartīti.

### **Asiņu nodošana Breyanzi pagatavošanai no Jūsu leukocītiem**

Breyanzi ir izgatavots no Jūsu paša leukocītiem.

- Ārsts paņems nelielu daudzumu Jūsu asiņu, ievadot caurulīti (katetru) vēnā. Daži no Jūsu leukocītiem tiks atdalīti no asinīm. Pārējās asinis tiks ievadītas atpakaļ Jūsu organismā. To sauc par "leikoferēzi", un tā var ilgt no 3 līdz 6 stundām. Šis process var būt jāatkārto.

- Pēc tam Jūsu leikocīti tiks nosūtīti Breyanzi pagatavošanai.

### **Citas zāles, kas Jums tiks dotas pirms Breyanzi**

- Dažas dienas pirms Breyanzi ievadīšanas Jūs saņemsiet īsu ķīmijterapijas kursu. Tas nepieciešams, lai atbrīvotos no Jūsu organismā esošajiem leikocītiem.
- Īsi pirms Breyanzi ievadīšanas Jums dos paracetamolu un antihistamīna zāles. Tas nepieciešams, lai samazinātu infūzijas reakciju un drudža risku.

### **Kā Breyanzi tiek ievadīts**

- Ārsts pārbaudīs, vai Breyanzi ir pagatavots no Jūsu asinīm, pārbaudot, vai pacienta identitātes informācija uz zāļu marķējuma atbilst informācijai par Jums.
- Breyanzi ievada ar infūziju (pilinātāju) caur caurulīti vēnā.
- Jūs saņemsiet CD8 pozitīvo šūnu infūzijas, kurām tūlīt sekos CD4 pozitīvo šūnu infūzijas. Infūzijas ilgums atšķirsies, un parasti tas nepārsniedz 15 minūtes katram šūnu veidam.

### **Pēc Breyanzi ievadīšanas**

- Vismaz 4 nedēļas Jums jāuzturas netālu no ārstniecības iestādes, kurā saņēmsiet Breyanzi.
- Pirmajā nedēļā pēc ārstēšanas Jums 2 – 3 reizes būs jādodas uz ārstniecības iestādi, lai ārsts pārbaudītu, vai ārstēšana iedarbojas, un palīdzētu, ja Jums ir radušās kādas blakusparādības. Skatīt 2. un 4. punktu.

### **Ja esat izlaidis vizīti**

Zvaniet ārstam vai ārstniecības iestādei, cik drīz vien iespējams, lai iepļānotu citu vizīti.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, arī šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Nopietnas blakusparādības**

Nekavējoties paziņojiet ārstam, ja pēc Breyanzi ievadīšanas Jums ir radušās kādas no turpmāk minētajām blakusparādībām:

- drudzis, drebuļi vai trīce, noguruma sajūta, paātrināta vai neritmiska sirdsdarbība, reibšanas un elpas trūkuma sajūta – šīs pazīmes var liecināt par smagiem traucējumiem, ko sauc par citokīnu atbrīvošanās sindromu;
- apjukums, samazināta modrība (apziņas traucējumi), runas traucējumi vai neskaidra runa, trīce, trauksme, reibonis un galvassāpes – šīs pazīmes var liecināt par nervu sistēmas traucējumiem;
- siltuma sajūta, drudzis, drebuļi vai trīce – šīs pazīmes var liecināt par infekciju.  
Infekciju var izraisīt:
  - mazs leikocītu, kas palīdz cīnīties pret infekcijām, skaits vai
  - zems antivielu, ko sauc par imūnglobulīniem, līmenis;
- stiprs nogurums, vājums un elpas trūkums – šīs pazīmes var liecināt par zemu eritrocītu līmeni (anēmiju);
- asiņošana vai zilumi, kas rodas vieglāk, – šīs pazīmes var liecināt par zemu trombocītu līmeni.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja pēc Breyanzi ievadīšanas Jums ir radušās jebkuras no iepriekš minētajām blakusparādībām, jo Jums var būt nepieciešama neatliekama medicīniskā palīdzība.

### **Citas iespējamās blakusparādības**

#### **Ļoti bieži: var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem:**

- miega traucējumi;
- pazemināts vai paaugstināts asinsspiediens, tai skaitā tādas pazīmes kā ļoti stipras galvassāpes vai reibonis, ģībonis vai redzes izmaiņas;
- klepus;

- slikta dūša vai vemšana;
- caureja vai aizcietējums;
- sāpes vēderā;
- izsitumi;
- mazāks izdalītā urīna daudzums;
- pietūkušas potītes, rokas, kājas un seja.

**Bieži: var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem:**

- līdzsvara vai gaitas traucējumi;
- redzes izmaiņas;
- garšas sajūtas izmaiņas;
- insults vai mini insults;
- pēdu vai plaukstu nejutīgums un tirpšana;
- krampji (lēkmes);
- sirds vājums, kura dēļ rodas elpas trūkums un potīšu pietūkums;
- šķidrums telpā ap plaušām;
- asins trombi vai asins recēšanas traucējumi;
- asiņošana gremošanas traktā;
- infūzijas reakcijas, piemēram, reibonis, drudzis un elpas trūkums;
- zems fosfātu līmenis asinīs;
- zems skābekļa līmenis asinīs.

**Retāk: var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem:**

- vēža šūnu straujas sabrukšana, tādēļ asinsritē izdalās toksiski atkritumprodukti – to pazīme var būt tumšs urīns un tādi simptomi kā slikta dūša vai sāpes kuņģa apvidū;
- smaga iekaisīga slimība – tās simptomi var ietvert drudzi, izsitumus, palielinātas aknas, liesu un limfmezglus;
- sejas muskuļu vājums;
- galvas smadzeņu pietūkums.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Breyanzi**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītēm un flakona marķējuma pēc “EXP”.

Uzglabāt sasaldētu šķidrā slāpekļa tvaika fāzē ( $\leq -130$  °C).

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Breyanzi satur

- Aktīvā viela ir lizokabtagēna maraleicels. Katrs Breyanzi 4,6 ml flakons satur CAR pozitīvu dzīvotspējīgu T limfocītu dispersiju (CD8 pozitīvo šūnu komponentu vai CD4 pozitīvo šūnu komponentu); katra šūnu komponenta stiprums ir no  $1,1 \times 10^6$  līdz  $70 \times 10^6$  CAR pozitīvi dzīvotspējīgi T limfocīti/ml. Atkarībā no kriokonservēto zāļu koncentrācijas iepakojumā var būt līdz 4 flakoniem gan CD8 pozitīvā, gan CD4 pozitīvā šūnu komponenta.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas) ir Cryostor CS10 (satur dimetilsulfoksīdu jeb DMSO), nātrija hlorīds, nātrija glikonāts, nātrija acetāta trihidrāts, kālija hlorīds, magnija hlorīds, cilvēka albumīns, N-acetil-DL-triptofāns, kaprīlskābe, ūdens injekcijām. Skatīt 2. punktu "Breyanzi satur nātriju, kāliju un dimetilsulfoksīdu (DMSO)".

Šīs zāles satur ģenētiski modificētas cilvēka asins šūnas.

### Breyanzi ārējais izskats un iepakojums

Breyanzi ir šūnu dispersija infūzijām. To piegādā flakonos ar nedaudz necaurspīdīgu līdz necaurspīdīgu, bezkrāsainu līdz dzeltenu vai brūngandzeltenu dispersiju. Katrs flakons satur 4,6 ml CD8 pozitīvā vai CD4 pozitīvā šūnu komponenta šūnu dispersijas.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

Celgene Distribution B.V.  
Orteliuslaan 1000  
3528 DB Utrecht  
Nīderlande

### Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

### Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.

---

### Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

#### Piesardzības pasākumi pirms zāļu lietošanas vai rīkošanās ar tām

Ārstniecības iestādē Breyanzi drīkst transportēt tikai noslēgtos, pret saplīšanu un noplūdi drošos iepakojumos.

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Rīkojoties ar Breyanzi, veselības aprūpes speciālistiem jāievēro atbilstoši piesardzības pasākumi (jālieto cimdi, aizsargapģērbs un acu aizsardzības līdzekļi), lai izvairītos no iespējamās infekcijas slimību pārnesšanas.

## Sagatavošana pirms ievadīšanas

### *Pirms flakonu atkausēšanas*

- Pārlicinieties, ka pacienta identitāte atbilst pacienta identifikatoriem, kas norādīti uz pārvadāšanas iepakojuma.
- Breyanzi sastāv no CAR+ dzīvotspējīgiem T limfocītiem atsevišķu CD8+ un CD4+ šūnu komponentu formā; katram šūnu komponentam ir atsevišķs infūzijas izlaides sertifikāts (*RfIC*). Izlasiet *RfIC* sertifikātu (pievienots pārvadāšanas iepakojumam), lai uzzinātu, cik šļircu būs nepieciešams un kāds būs ievadāmais CD8+ un CD4+ šūnu komponentu tilpums (šļircu marķējumus piegādā kopā ar *RfIC*).
- Jau laikus apstipriniet infūzijas laiku un pielāgojiet Breyanzi atkausēšanas sākuma laiku tā, lai zāles būtu pieejamas infūzijai, kad pacients ir gatavs.

**Piezīme.** Pēc CAR+ dzīvotspējīgo T limfocītu (CD8+ šūnu un CD4+ šūnu komponentu) flakonu izņemšanas no saldētavas atkausēšana ir jāpabeidz un šūnas ir jāievada 2 stundu laikā.

### *Flakonu atkausēšana*

- Pārlicinieties, ka pacienta identitāte atbilst pacienta identifikatoriem, kas norādīti uz ārējās kastītes un infūzijas izlaides sertifikātā (*RfIC*).
- Izņemiet CD8+ šūnu komponenta kastīti un CD4+ šūnu komponenta kastīti no ārējās kastītes.
- Atveriet katru iekšējo kastīti un pārbaudiet, vai flakons(-i) nav bojāts(-i). Ja flakoni ir bojāti, sazinieties ar uzņēmumu.
- Uzmanīgi izņemiet flakonus no kastītēm, novietojiet flakonus uz aizsargpaliktņa un atkausējiet istabas temperatūrā. Atkausējiet visus flakonus vienlaikus. **CD8+ un CD4+ šūnu komponentus noteikti turiet atsevišķi.**

### *Devas sagatavošana*

- Pamatojoties uz CAR+ dzīvotspējīgo T limfocītu koncentrāciju katram komponentam, pilnai devai var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons CD8+ un/vai CD4+ šūnu komponentu. Katram saņemtajam CD8+ vai CD4+ šūnu komponenta flakonam jāsaņem atsevišķa šļirce.

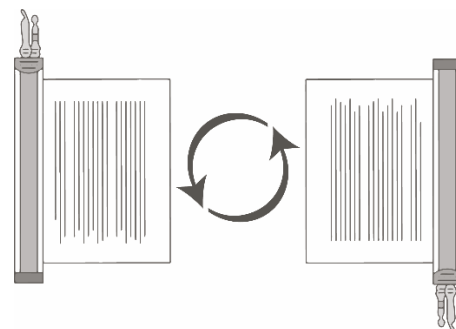
**Piezīme. Katra komponenta atvelkamais un ar infūziju ievadāmais tilpums var atšķirties.**

- Katrs 5 ml flakons satur kopējo atvelkamo tilpumu 4,6 ml CD8+ vai CD4+ šūnu komponenta T limfocītu. Katra komponenta infūzijas izlaides sertifikātā (*RfIC*) ir norādīts katrā šļircē atvelkamais šūnu tilpums (ml). Norādītā tilpuma atvilkšanai no katra flakona izmantojiet mazāko nepieciešamo šļirci (no 1 ml līdz 5 ml) ar Luera tipa savienojuma galu. Par 3 ml mazākam tilpumam nedrīkst izmantot 5 ml šļirci.
- **Vispirms sagatavojiet CD8+ šūnu komponenta šļirci(-es).** Pārlicinieties, ka pacienta identifikatori CD8+ šūnu komponenta šļircēs atbilst pacienta identifikatoriem CD8+ šūnu komponenta flakona marķējumā. Pirms nepieciešamā daudzuma ievilkšanas šļircē(-ēs) piestipriniet CD8+ šūnu komponenta šļircēs marķējumu pie šļircēs(-ēm).
- Atkārtojiet šīs darbības, lai sagatavotu CD4+ šūnu komponentu.

**Piezīme.** Ir svarīgi pārlicināties, ka atvilktais katra šūnu komponenta tilpums atbilst tilpumam, kas norādīts attiecīgajā infūzijas izlaides sertifikātā (*RfIC*).

Nepieciešamais šūnu tilpums no katra flakona atsevišķā šļircē jāievelk atbilstoši turpmāk sniegtajiem norādījumiem.

1. Turiet atkausēto(-os) flakonu(-us) vertikāli un uzmanīgi to(-s) apvērsiet, lai sajauktu šūnu preparātu. Ja novēro agregātu veidošanos, turpiniet apvērst flakonu(-us), līdz agregāti ir disperģējušies un šūnas ir vienmērīgi resuspendētas.

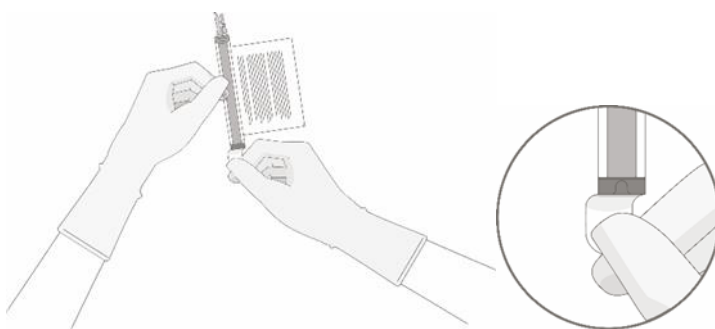


Flakons vertikāli

Flakons apvērsts

2. Vizuāli pārbaudiet, vai atkausētais(-ie) flakons(-i) nav bojāts(-i) un vai no tā(-iem) nav noplūdes. Flakonu nedrīkst lietot, ja tas ir bojāts vai nenotiek agregātu disperģēšanās; sazinieties ar uzņēmumu. Šķidrumam flakonos ir jābūt nedaudz necaurspīdīgam līdz necaurspīdīgam, bezkrāsainam, līdz dzeltenam vai brūngandzeltenam.
3. Noņemiet polialumīnija pārsegu (ja tāds ir) no flakona apakšas un ar spirtotu tamponu noslaukiet starpsienu. Pirms turpmākām darbībām nogaidiet, līdz tā nožūst.

**PIEZĪME.** Polialumīnija pārsega neesamība neietekmē flakona sterilitāti.



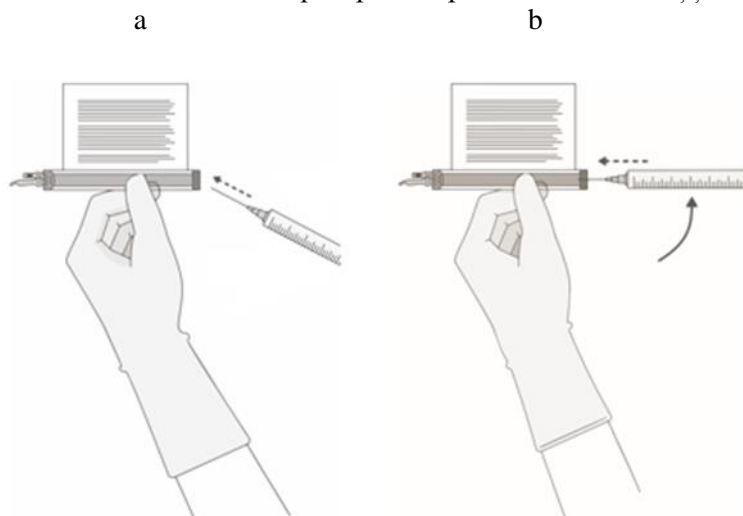
4. Flakonu(-us) turot vertikāli, nogrieziet sistēmas caurulītes aizslēgu flakona augšpusē tieši virs filtra, lai atvērtu flakona gaisa vārstu.

**PIEZĪME.** Rūpīgi izvēlieties filtram pareizo sistēmas caurulīti. Jāgriež **TIKAI** caurulīte ar filtru.

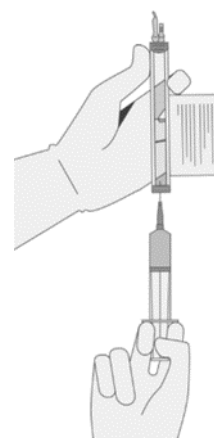




5. Turiet 20. izmēra, 1–1 ½ collu adatu ar adatas gala atveri vērstu prom no izguves porta starpsienas.
  - a. Ievadiet adatu starpsienā 45°–60° leņķī, caurdurot izguves porta starpsieni.
  - b. Adatai ievirzoties flakonā, pakāpeniski palieliniet adatas leņķi.



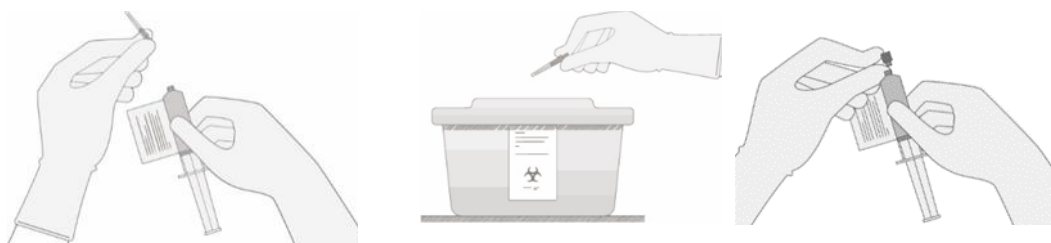
6. Šļircē NEIEVELKOT gaisu, lēni atvelciet nepieciešamo tilpumu (kā norādīts infūzijas izlaides sertifikātā (*RfIC*)).



7. Pirms turpmākām darbībām rūpīgi pārbaudiet šļirci, vai tajā nav šūnu atlieku pazīmju. Ja redzamas šūnu atliekas, sazinieties ar uzņēmumu.
8. Pārbaudiet, vai CD8+/CD4+ šūnu komponenta tilpums atbilst infūzijas izlaides sertifikātā (*RfIC*) norādītajam attiecīgā komponenta tilpumam.

Pēc tilpuma pārbaudes novietojiet flakonu un šļirci horizontālā pozīcijā un noņemiet šļirci/adatu no flakona.

Uzmanīgi atvienojiet adatu no šļirces un uzlieciet šļircei vāciņu.



9. Joprojām turot flakonu horizontāli, ielieciet to atpakaļ kastītē, lai novērstu noplūdi no flakona.
10. Iznīciniet neizlietoto Breyanzi.

#### Ievadīšana

- **NELIETOT** leukocītus aizturošu filtru.

- Pirms infūzijas un atlabšanas perioda laikā jābūt pieejamam tocilizumabam un neatliekamās palīdzības aprīkojumam. Izņēmuma gadījumā, ja tocilizumabs nav pieejams zāļu piegādes pārtraukuma dēļ, kas norādīts Eiropas Zāļu aģentūras zāļu piegādes pārtraukumu katalogā, nodrošiniet piekļuvi piemērotiem tocilizumaba aizstājļidzekļiem CRS ārstēšanai centrā.
- Pārliecinieties, ka pacienta identitāte atbilst pacienta identifikatoriem šļircēs marķējumā attiecīgajā RFI sertifikātā.
- Līdzko Breyanzi ievilkts šļircēs, ievadiet tās, cik drīz vien iespējams. Kopējais laiks no Breyanzi izņemšanas no saldētavas līdz ievadīšanai pacientam nedrīkst pārsniegt 2 stundas.
- Lai izskalotu visu infūzijas sistēmu pirms un pēc katras CD8+ vai CD4+ šūnu komponenta ievadīšanas reizes, izmantojiet nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu intravenozām injekcijām.
- Vispirms ievadiet CD8+ šūnu komponentu. Visu CD8+ šūnu komponenta tilpumu ievada intravenozi ar infūzijas ātrumu aptuveni 0,5 ml/minūtē, izmantojot tuvāko portu vai Y veida (pievienošanas) atzaru.
- Ja CD8+ komponenta pilnai šūnu devai nepieciešama vairāk nekā viena šļirce, tilpumu no katras šļircēs ievadiet secīgi bez starplaika starp šļircu satura ievadīšanu (ja vien nav klīniska iemesla aizkavēt devas ievadīšanu, piemēram, reakcija pret infūziju). Pēc CD8+ šūnu komponenta ievadīšanas izskalojiet sistēmu ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.
- Tūlīt pēc CD8+ šūnu komponenta ievadīšanas beigām ievadiet CD4+ šūnu komponentu, izpildot tādas pašas darbības un ievērojot tādu pašu infūzijas ātrumu, kāds aprakstīts CD8+ šūnu komponenta ievadīšanai. Pēc CD4+ šūnu komponenta ievadīšanas izskalojiet sistēmu ar pietiekamu daudzumu nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīduma injekcijām, lai iztīrītu sistēmu un *i.v.* katetru visā garumā. Infūzijas ilgums atšķirsies un parasti būs mazāks par 15 minūtēm katram komponentam.

#### Piesardzības pasākumi Breyanzi likvidēšanā

Ar neizlietotajām zālēm un visiem materiāliem, kas bijuši saskarē ar Breyanzi (cietie un šķīdrie atkritumi), jārīkojas un tie jāiznīcina kā iespējami infekciozi atkritumi atbilstoši vietējām vadlīnijām par rīcību ar cilvēka izcelsmes materiālu.

#### Nejauša saskare

Nejaušas saskares gadījumā ievērojiet vietējās vadlīnijas par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu. Darba virsmas un materiāli, kas nonākuši iespējamā saskarē ar Breyanzi, jāattīra ar atbilstošu dezinfekcijas līdzekli.