

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Breyanzi $1,1...70 \times 10^6$ rakku/ml / $1,1...70 \times 10^6$ rakku/ml, infusioonidispersioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Breyanzi (lisokabtageenmaraleutseel) on CD19 vastu suunatud geneetiliselt muundatud autoloogne rakupõhine ravim, mis sisaldab kindla rakulise koostisega puhastatud CD8+ ja CD4+ T-rakke, mida on *ex vivo* eraldi transdutseeritud, kasutades anti-CD19 kimäärset antigeeniretseptorit (*chimeric antigen receptor*, CAR) ekspresseerivat replikatsioonivõimetut lentiviirusvektorit, mis koosneb üheaheelalist varieeruvat fragmenti (scFv) siduvast domeenist, mis on saadud hiire CD19-spetsiifilisest monoklonaalsest antikehast (mAb; FMC63), 4-1BB kostimulatoorse endodomeeni osast ja CD3-tseeta (ζ) ahela signaaldomeenidest ning mittefunktsionaalsest kärbitud epidermaalse kasvufaktori retseptorist (*truncated epidermal growth factor receptor*, EGFRt).

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Breyanzi sisaldab elujõulisi CAR-positiivseid (CAR+) T-rakke, CD8-positiivsete ja CD4-positiivsete rakkude hulk on määratud järgnevalt:

CD8-positiivne rakukomponent

Üks viaal lisokabtageenmaraleutseeli sisaldab partiist sõltuvas kontsentratsioonis autoloogseid T-rakke, mida on geneetiliselt muundatud anti-CD19 kimäärse antigeeniretseptori (CAR-positiivsed elujõulised T-rakud) ekspresseerimiseks. Ravim on pakendatud ühte või mitmesse viaali, mis sisaldavad $5,1...322 \times 10^6$ CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude dispersiooni ($1,1...70 \times 10^6$ CAR-positiivset elujõulist T-rakku/ml), mis on suspendeeritud külmsäilituslahuses.

Üks viaal sisaldab 4,6 ml CD8-positiivset rakukomponenti.

CD4-positiivne rakukomponent

Üks viaal lisokabtageenmaraleutseeli sisaldab partii-spetsiifilises kontsentratsioonis autoloogseid T-rakke, mis on geneetiliselt modifitseeritud CD19-vastase kimäärse antigeeniretseptori (CAR-positiivsed elujõulised T-rakud) ekspresseerimiseks. Ravim on pakendatud ühte või mitmesse viaali, mis sisaldab/sisaldavad $5,1...322 \times 10^6$ CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude dispersiooni ($1,1...70 \times 10^6$ CAR-positiivset elujõulist T-rakku/ml), mis on suspendeeritud krüosäilituslahusesse.

Üks viaal sisaldab 4,6 ml CD4-positiivset rakukomponenti.

Breyanzi annuse saavutamiseks võib olla vaja kasutada rohkem kui ühte viaali CD8-positiivsete rakkude komponenti ja/või CD4-positiivsete rakkude komponenti. Kummagi rakulise komponendi manustatav kogumaht ja vajaminevate viaalide arv võib olla erinev.

Kummagi ravimpreparaadi rakukomponendi kvantitatiivne teave, sealhulgas manustatavate viaalide arv (vt lõik 6), on esitatud infusiooniks vabastamise sertifikaadil (*release for infusion certificate*, RfIC), mis asub transportimiseks kasutatava krüokonteineri kaane sees. Infusiooniks vabastamise sertifikaat sisaldab annustatavat vajalikku kogumahtu, vajaminevate viaalide arvu ja igast viaalist

annustatavat mahtu, mis põhineb külmutatud elujõuliste CAR-positiivsete T-rakkude kontsentratsioonil.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Ravim sisaldab 12,5 mg naatriumi, 6,5 mg kaaliumi ja 0,35 ml (7,5% mahuprotsenti) dimetüülsulfoksiidi ühes viaalis (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonidispersioon (infusioonivedelik).

Kergelt läbipaistmatu kuni läbipaistmatu, värvitu kuni kollane või pruunikaskollane dispersioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Breyanzi on näidustatud difuusse B-suurrakklümfoomiga (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), kõrge maliigsusega B-rakklümfoomiga (*high-grade B-cell lymphoma*, HGBCL), primaarse keskseini B-suurrakklümfoomiga (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) ja 3B staadiumi follikulaarse lümfoomiga (*follicular lymphoma grade 3B*, FL3B) täiskasvanud patsientide raviks, kelle haigus on refraktaarne või retsidiveerunud 12 kuu jooksul pärast esmavaliku keemia-immuunravi.

Breyanzi on näidustatud refraktaarse või retsidiveerunud DLBCL-i, PMBCL-i ja FL3B-ga täiskasvanud patsientide raviks pärast kahte või rohkemat eelnevat süsteemset ravikuuri.

Breyanzi on näidustatud refraktaarse või retsidiveerunud follikulaarse lümfoomiga (*follicular lymphoma*, FL) täiskasvanud patsientide raviks pärast kahte või enam eelnevat süsteemset ravikuuri.

Breyanzi on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse mantelrakulise lümfoomiga (*mantle cell lymphoma*, MCL) täiskasvanud patsientide raviks pärast vähemalt kahte süsteemset ravikuuri, sealhulgas Brutoni türosiinkinaasi (BTK) inhibiitoriga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Breyanzit peab manustama kvalifitseeritud ravikeskuses.

Ravi tuleb alustada tervishoiutöötaja juhendamisel ja järelevalve all, kellel on pahaloomuliste hematoloogiliste kasvaja ravimise kogemusi ning kes on saanud Breyanzi manustamise ja patsientide haldamise väljaõppe.

Tsütokiinide vabanemise sündroomi (*cytokine release syndrome*, CRS) korral peab enne Breyanzi infusiooni olema kättesaadav vähemalt üks totalsilizumabi annus patsiendi kohta ja erakorralise ravi varustus. Raviastutusele peavad totalsilizumabi lisaannused olema kättesaadavad 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totalsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti raviminappuste registris loetletud nappuse tõttu saadaval, tuleb enne infusiooni totalsilizumabi asemel tagada muu ravimeetodi olemasolu tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.

Annustamine

Breyanzi on ette nähtud autoloogseks kasutamiseks (vt lõik 4.4).

Ravi koosneb ühest infundeeritavast annusest, mis sisaldab CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude infusioonidispersiooni ühes või mitmes viaalis.

Sihtannus on 100×10^6 CAR-positiivseid elujõulisi T-rakke (mis koosneb CD4-positiivsetest ja CD8-positiivsetest rakukomponentidest sihtsuhtes 1 : 1) vahemikus $44...120 \times 10^6$ CAR-positiivseid elujõulisi T-rakke. Vt annuse lisateavet kaasasolevalt infusiooniks vabastamise sertifikaadilt (RfIC).

Enne lümfotsüüte vähendava keemiaravi skeemiga alustamist tuleb veenduda Breyanzi saadavuses.

Et veenduda ravi edasilükkamise vajaduse puudumises, tuleb enne lümfotsüüte vähendava keemiaravi ja Breyanzi manustamist patsiente uuesti kliiniliselt hinnata (vt lõik 4.4).

Eelravi (lümfotsüüte vähendav keemiaravi)

Lümfotsüüte vähendav keemiaravi koosneb kolme päeva jooksul intravenoosselt manustatavast tsüklofosfamiidist 300 mg/m^2 ööpäevas ja fludarabiinist 30 mg/m^2 ööpäevas. Teavet annuse kohandamise kohta neerukahjustuse korral vt tsüklofosfamiidi ja fludarabiini ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Breyanzit manustatakse 2 kuni 7 päeva pärast lümfotsüüte vähendava keemiaravi lõppu.

Kui Breyanzi infusiooni ei tehta kahe nädala jooksul pärast lümfotsüüte vähendava keemiaravi lõpetamist, siis tuleb patsiendil enne infusiooni saamist lümfotsüüte vähendav keemiaravi uuesti läbida (vt lõik 4.4).

Premedikatsioon

Infusioonireaktsiooni tekkevõimaluse vähendamiseks on soovitatav manustada premedikatsiooniks parasetamooli ja difenhüdramiini (25...50 mg, intravenoosselt või suukaudselt) või mõnda muud H_1 -antihistamiini 30...60 minutit enne Breyanzi infusiooni.

Süsteemsete kortikosteroidide profülaktilist kasutamist tuleb vältida, kuna nende kasutamine võib mõjutada Breyanzi aktiivsust (vt lõik 4.4).

Jälgimine pärast infusiooni

- Esimese nädala jooksul pärast infusiooni tuleb patsiente kaks kuni kolm korda kontrollida võimaliku CRS-i nähtude ja sümptomite, neuroloogiliste nähtude ja muude toksilisuste suhtes. CRS-i esimeste nähtude või sümptomite ja/või neuroloogiliste tüsistuste korral peab arst kaaluma haiglaravi.
- Pärast esimest nädalat otsustab arst kontrollide sageduse üle oma äranägemisel ning jälgimine peab kestma vähemalt 2 nädalat pärast infusiooni.
- Patsiente tuleb juhendada, et nad püsiksid vähemalt 2 nädalat pärast infusiooni kvalifitseeritud raviasutuse läheduses.

Erirühmad

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (HIV), B-hepatiidi viiruse (HBV) ja C-hepatiidi viiruse (HCV) infektsiooniga patsiendid

Aktiivse HIV-, HBV- või HCV-nakkusega patsientide osas puudub kliiniline kogemus.

Enne ravimi valmistamiseks rakkude kogumist tuleb skriinida HIV, aktiivse HBV ja aktiivse HCV suhtes. Aktiivse HIV- või aktiivse HCV-infektsiooniga patsientide leukafereesimaterjali ei aktsepteerita Breyanzi valmistamiseks (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Kliiniline kogemus raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens $\leq 30 \text{ ml/min}$) patsientidel puudub.

Eakad

Üle 65-aastastel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Breyanzi ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole veel tõestatud.

Manustamisviis

Breyanzi on ainult intravenoosseks kasutamiseks.

Breyanzi ettevalmistamine

Enne viaalide sulatamist tuleb veenduda, et patsiendi isik vastab Breyanzi saatepakendil, väliskarbil ja infusioonisertifikaadil olevale unikaalsele patsiendi identifikaatorile. Manustatavate viaalide koguarv tuleb samuti kinnitada patsiendispetsiifilise identifikaatori alusel, mis on esitatud infusiooniks vabastamise sertifikaadil (RfIC) (vt lõik 4.4). Kui etikettide ja patsiendituvastusteabe vahel on lahknevusi, tuleb viivitamatult pöörduda tootja poole.

Manustamine

- **ÄRGE** kasutage leukotsüüte vähendavat filtrit.
- Veenduge, et enne infusiooni ja toimumise ajal on olemas totalsilizumab (või muu sobiv alternatiiv erandjuhul, kui totalsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu) ja hädaabivahendid.
- Veenduge, et patsiendi isik vastaks patsiendituvastusteabe süstlaetiketil, mis on kaasas vastaval infusioonisertifikaadil.
- Kui Breyanzi komponendid on süstaldesse tõmmatud, manustage see niipea kui võimalik. Aeg alates sügavkülmkambrist võtmisest kuni patsiendile manustamiseni ei tohi ületada kokku 2 tundi.

Breyanzi ettevalmistamise, manustamise, juhusliku kokkupuute korral võetavate meetmete ja hävitamise üksikasjalikud juhised on lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Tuleb arvestada vastunäidustusi lümfotsüüte vähendavale keemiaravile.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Täita tuleb rakupõhiste uudsete ravimite jälgitavuse nõudeid. Ravimi nimetust, partii numbrit ja ravitud patsiendi nime tuleb jälgitavuse tagamiseks säilitada 30 aastat pärast ravimi aegumiskuupäeva.

Autoloogse kasutamine

Breyanzi on ette nähtud ainult autoloogseks kasutamiseks ja seda ei tohi mitte mingil juhul manustada teistele patsientidele. Breyanzit ei tohi manustada, kui teave ravimi märgistel ja infusiooniks vabastamise sertifikaadil (RfIC) ei vasta selle patsiendi isikule, kellele ravi mõeldud on.

Ravi edasilükkamise põhjused

Breyanzi-raviga seotud riskide tõttu tuleb infusioon edasi lükata, kui patsiendil on mõni järgmistest seisunditest:

- lahenemata rasked kõrvaltoimed (eriti kopsude või südamega seotud nähud või hüpotensioon), sealhulgas need, mis on tekkinud pärast eelnevat keemiaravi;

- aktiivsed ravile allumatud infektsioonid või põletikulised häired;
- aktiivne siiriku peremehevastane reaktsioon (*graft-versus-host disease*, GVHD).

Juhul kui Breyanzi infusioon edasi lükkub, vt lõik 4.2.

Vere, elundite, kudede ja rakkude loovutamine

Breyanziga ravitud patsiendid ei tohi loovutada verd, elundeid, kudesid ega rakke transplantatsiooniks.

Kesknärvisüsteemi (KNS) lümfoom

Breyanzi kasutamise kogemused primaarse KNS-i lümfoomiga patsientidel puuduvad. Breyanzi kasutamise kliiniline kogemus sekundaarse KNS-i lümfoomi korral on piiratud (vt lõik 5.1).

Eelnev CD19-vastane ravi

Breyanzi kasutamise kliiniline kogemus eelnevalt CD19 vastu suunatud ravi saanud patsientidel on piiratud (vt lõik 5.1). Kliinilised andmed Breyanziga ravitud CD19-negatiivsete patsientide kohta on piiratud. Immunohistokeemiliselt CD19-negatiivse staatusega patsientidel võib olla siiski CD19 ekspresseeritud. CD19-negatiivsete patsientide ravimisel Breyanziga tuleb võtta arvesse ravi potentsiaalseid riske ja kasu.

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Pärast Breyanzi infusiooni võib tekkida tsütokiinide vabanemise sündroom (*cytokine release syndrom*, CRS), sealhulgas surmaga lõppevad või eluohtlikud reaktsioonid. Patsientidel, kes olid saanud varem ühe B-suurrakk-lümfoomi (LBCL) ravikuuri, oli mediaanaeg tekkeni 4 päeva (vahemik 1...63 päeva, ülempiiriga CRS-i tekke tõttu, ilma palavikuta, teatati ühel patsiendil). Patsientidel, kes olid saanud varem kaks või rohkem LBCL-i ravikuuri, oli mediaanaeg tekkeni 4 päeva (vahemik 1...14 päeva). Patsientidel, kes said FL-i raviks Breyanzit, oli mediaanaeg tekkeni 6 päeva (vahemik 1...17 päeva). Patsientidel, kes said MCL-i raviks Breyanzit, oli mediaanaeg tekkeni 4 päeva (vahemik 1...10 päeva). Vähem kui pooltel kõigist Breyanziga ravitud patsientidest tekkis mingi astme CRS (vt lõik 4.8).

Kliinilistes uuringutes oli CRS-i suurema tekkesagedusega seotud suurem kasvajakoomus enne Breyanzi infusiooni.

CRS-i raviks pärast Breyanzi infusiooni kasutati totsilizumabi ja/või kortikosteroidi (vt lõik 4.8).

CRS-i jälgimine ja ravi

CRS tuleb tuvastada kliinilise avaldumise põhjal. Patsiente tuleb hinnata palaviku, hüpoeksia ja hüpotensiooni muude põhjuste suhtes ning vastavalt ravida.

Enne Breyanzi infusiooni peab kohapeal saadaval olema vähemalt üks totsilizumabi annus patsiendi kohta. Raviasutuse jaoks peab olema kättesaadav täiendav totsilizumabi annus 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole Euroopa Ravimiameti raviminappuste registris loetletud nappuse tõttu saadaval, peab raviasutusel totsilizumabi asemel käepärast olema muu sobiv ravivahend tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks. Esimese nädala jooksul pärast Breyanzi infusiooni tuleb patsiente kvalifitseeritud raviasutuses 2...3 korda kontrollida CRS-i nähtude ja sümptomite suhtes. Pärast esimest nädalat otsustab arst kontrollide sageduse üle oma äranägemisel, jälgimine peab kestma vähemalt 2 nädalat pärast infusiooni. Patsiente ja hooldajaid tuleb teavitada CRS-i võimalikust hilisest avaldumisest ning et CRS-i nähtude või sümptomite ilmnedes tuleb pöörduda viivitamata arsti poole.

CRS-i esimeste sümptomite korral tuleb alustada toetavat ravi kas totsilizumabi või totsilizumabi ja kortikosteroididega, nagu on näidatud tabelis 1. Pärast totsilizumabi ja kortikosteroidide manustamist Breyanzi ekspansioon jätkub (vt lõik 5.2).

Patsiente, kellel on CRS, tuleb kuni sümptomite kadumiseni hoolikalt jälgida südame ja elundite funktsioonide suhtes. Raske või eluohtliku CRS-i korral tuleb kaaluda intensiivravi osakonna tasemel jälgimist ja toetavat ravi.

Raske või ravile allumatu CRS-iga patsientidel tuleb kaaluda hindamist hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi / makrofaagide aktivatsiooni sündroomi (HLH/MAS) suhtes. HLH-d/MAS-i tuleb ravida asutuses kehtivate juhiste järgi.

Kui CRS-i ajal kahtlustatakse samaaegset neurotoksilisust, tuleb manustada:

- agressiivsemaks sekkumiseks kortikosteroide vastavalt CRS-i ja neurotoksilisuse astmele tabelites 1 ja 2;
- totsilizumabi vastavalt CRS-i astmele tabelis 1;
- krambivastaseid ravimeid vastavalt neurotoksilisuse astmele tabelis 2.

Tabel 1. Juhised CRS-i raskusastme määramiseks ja raviks

CRS-i aste ^a	Totsilizumab	Kortikosteroidid ^b
1. aste Palavik	Kui 72 tundi või rohkem pärast infusiooni, raviga sümptomaatiliselt. Kui vähem kui 72 tundi pärast infusiooni, kaaluda totsilizumabi 8 mg/kg <i>i.v.</i> 1 tunni jooksul (mitte üle 800 mg).	Kui 72 tundi või rohkem pärast infusiooni, raviga sümptomaatiliselt. Kui vähem kui 72 tundi pärast infusiooni, kaaluda deksametasooni 10 mg <i>i.v.</i> iga 24 tunni tagant.
2. aste Sümptomid nõuavad mõõdukat sekkumist ja reageerivad sellele. Palavik, hapnikuvajadus on väiksem kui 40% FiO ₂ , või hüpotensioon, mis reageerib vedelikele või ühe vasopressori väikesele annusele, või 2. astme elunditoksisus.	Manustada totsilizumabi 8 mg/kg <i>i.v.</i> 1 tunni jooksul (mitte üle 800 mg).	Kui 72 tundi või rohkem pärast infusiooni, kaaluda deksametasooni 10 mg <i>i.v.</i> iga 12...24 tunni tagant. Kui vähem kui 72 tundi pärast infusiooni, kaaluda deksametasooni 10 mg <i>i.v.</i> iga 12...24 tunni tagant.
	Kui 24 tunni jooksul paranemist ei toimu või seisund progresseerub kiiresti, korrata totsilizumabi ning suurendada deksametasooni annust ja sagedust (10...20 mg <i>i.v.</i> iga 6...12 tunni tagant). Kui paranemist ei toimu või jätkub kiire progresseerumine, manustada deksametasooni maksimaalses annuses, vajaduse korral minna üle suure annuses metüülprednisoloonile 2 mg/kg. Pärast 2 totsilizumabi annust kaaluda alternatiivseid immunosupressante. Mitte ületada 3 totsilizumabi annust 24 tunni jooksul ehk kokku 4 annust.	

CRS-i aste ^a	Totsilizumab	Kortikosteroidid ^b
3. aste Sümptomid nõuavad agressiivset sekkumist ja reageerivad sellele. Palavik, hapnikuvajadus on suurem või võrdne 40% FiO ₂ -ga, või hüpotensioon, mis nõuab suurtes annustes või mitut vasopressorit, või 3. astme elunditoksilisus, või 4. astme transaminiit.	Sama mis 2. astme korral.	Manustada deksametasooni 10 mg <i>i.v.</i> iga 12 tunni tagant.
	Kui 24 tunni jooksul paranemist ei toimu või CRS progresseerub kiiresti, eskaleerida totsilizumabi ja kortikosteroidi kasutamist nagu 2. astme korral.	
4. aste Eluohtlikud sümptomid. Vajab abistavat hingamist või pidevat venovenoset hemodialüüsi (<i>continuous veno-venous haemodialysis</i> , CVVHD), või 4. astme elunditoksilisus (välja arvatud transaminiit).	Sama mis 2. astme korral.	Manustada deksametasooni 20 mg <i>i.v.</i> iga 6 tunni tagant.
	Kui 24 tunni jooksul paranemist ei toimu või CRS progresseerub kiiresti, eskaleerida totsilizumabi ja kortikosteroidi kasutamist nagu 2. astme korral.	

^a Lee *et al*, 2014.

^b Kortikosteroididega alustades tuleb neid manustada vähemalt 3 annust või kuni sümptomite täieliku taandumiseni, ning kaaluda kortikosteroidi annuse järkjärgulist vähendamist.

Neuroloogilised kõrvaltoimed

Pärast ravi Breyanziga ilmnesid neurotoksilised toimed, sh immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroom (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), mis võib lõppeda surmaga või olla eluohtlik, nii samal ajal CRS-iga, pärast CRS-i lahenemist kui ka ilma CRS-ita. Patsientidel, kes said LBCL-i raviks varem ühe ravikuuri, oli mediaanaeg esimese neurotoksilise tüsistuse tekkeni 8 päeva (vahemik 1...63 päeva), patsientidel, kes said enne kaks või rohkem ravikuuri, oli mediaanaeg esimese neurotoksilise tüsistuse tekkeni 9 päeva (vahemik 1...66 päeva), patsientidel, kes said FL-i raviks Breyanzit, oli mediaanaeg esimese kõrvaltoime tekkeni 8 päeva (vahemik 4...16 päeva) ja patsientidel, kes said Breyanzit MCL-i raviks, oli mediaanaeg esimese kõrvaltoime tekkeni 8 päeva (vahemik 1...25 päeva). Kõige sagedamad neuroloogilised sümptomid olid entsefalopaatia, treemor, afaasia, deliirium, pearinglus ja peavalu (vt lõik 4.8).

Neurotoksiliste toimete jälgimine ja ravi

Esimese nädala jooksul pärast infusiooni tuleb patsiente kvalifitseeritud raviautuses 2...3 korda kontrollida neurotoksilisuse nähtude ja sümptomite suhtes. Pärast esimest nädalat otsustab arst kontrollide sageduse üle oma äranägemisel, jälgimine peab kestma vähemalt 2 nädalat pärast infusiooni. Patsiente ja hooldajaid tuleb teavitada neurotoksilisuse võimalikust hilisest avaldumisest ning et neurotoksilisuse nähtude või sümptomite ilmnedes tuleb pöörduda viivitamata arsti poole.

Neurotoksilisuse kahtluse korral tuleb seda ravida vastavalt tabelis 2 toodud soovitudele. Muud neuroloogiliste sümptomite põhjused, sealhulgas vaskulaarsed häired, tuleb välistada. Raske või eluohtliku neurotoksilisuse korral tuleb võimaldada intensiivravi toetavat ravi.

Kui neurotoksilise toime ajal kahtlustatakse samaaegset CRS-i, tuleb manustada:

- agressiivsemaks sekkumiseks kortikosteroidide vastavalt CRS-i ja neurotoksilisuse astmele tabelites 1 ja 2;
- totsilizumabi vastavalt CRS-i astmele tabelis 1;
- krambivastaseid ravimeid vastavalt neurotoksilisuse astmele tabelis 2.

Tabel 2. Juhised neurotoksilisuse, sh ICANS, raskusastme määramiseks ja raviks

Neurotoksilisuse aste koos avalduvate sümptomitega ^a	Kortikosteroidid ja krambivastased ravimid
---	--

Neurotoksilisuse aste koos avalduvate sümptomitega ^a	Kortikosteroidid ja krambivastased ravimid
1. aste* Kerge või asümptomaatiline või ICE skoor 7...9 ^b või teadvuse hägunemine ^c : ärkab spontaanselt.	Krambihoogude profülaktikaks alustada mittesedatiivsete krambivastaste ravimitega (nt levetiratsetaam). Kui infusioonist on möödunud 72 tundi või rohkem, jälgida. Kui infusioonist on möödas vähem kui 72 tundi, deksametasooni 10 mg <i>i.v.</i> iga 12...24 tunni tagant 2...3 päeva vältel.
2. aste* Möödukas või ICE skoor 3...6 ^b või teadvuse hägunemine ^c : ärkab hääle peale.	Krambihoogude profülaktikaks alustada mittesedatiivsete krambivastaste ravimitega (nt levetiratsetaam). Deksametasooni 10 mg <i>i.v.</i> iga 12 tunni tagant 2...3 päeva vältel või püsivate sümptomite korral kauem. Kui summaarne kokkupuude kortikosteroididega ületab 3 päeva, kaaluge annuse järkjärgulist vähendamist. Kui 24 tunni pärast seisund ei parane või neurotoksilisus süveneb, suurendada deksametasooni annust ja/või sagedust kuni maksimaalselt 20 mg-ni <i>i.v.</i> iga 6 tunni tagant. Kui järgmise 24 tunni pärast ei ole seisund paranenud, sümptomid progresseeruvad kiiresti või ilmnevad eluohtlikud tüsistused, manustada metüülprednisolooni (küllastusannus 2 mg/kg, millele järgneb 2 mg/kg jagatuna 4 korrale ööpäevas; annust vähendada järk-järgult 7 päeva jooksul).
3. aste* Raske või meditsiiniliselt oluline, kuid mitte kohe eluohtlik; haiglaravi või pikendamine; invaliidistav või ICE skoor 0...2 ^b <i>kui ICE skoor on 0, kuid patsient on äratatav (nt ärkvel täieliku afaasiaga) ja võimeline läbima hindamise</i> või teadvuse hägunemine ^c : ärkab ainult taktilise stiimuli peale, või krambihood ^c , kas - mis tahes kliiniline hoog, fokaalne või generaliseerunud, mis kiiresti laheneb, või - mittekonvulsiivsed hood EEG-l, mis sekkumisel lahenevad, või kõrgeenenud koljusisene rõhk ^c : fokaalne/lokaalne turse neuroloogilisel piltuuringul.	Krambihoogude profülaktikaks alustada mittesedatiivsete krambivastaste ravimitega (nt levetiratsetaam). Deksametasooni 10...20 mg <i>i.v.</i> iga 8...12 tunni tagant. Üksikute 3. astme peavalude puhul kortikosteroide ei soovitata. Kui 24 tunni pärast seisund ei parane või neurotoksilisus halveneb, minna üle metüülprednisoloonile (annus ja sagedus nagu 2. astme korral). Ajuturse kahtluse korral kaaluda hüperventilatsiooni ja hüperosmolaarset ravi. Manustada suures annuses metüülprednisolooni (1...2 g, vajadusel korrata iga 24 tunni tagant; vähendada järk-järgult vastavalt kliinilistele näidustustele) ja tsüklofosfamiidi 1,5 g/m ² .

Neurotoksilisuse aste koos avalduvate sümptomitega ^a	Kortikosteroidid ja krambivastased ravimid
4. aste* Eluohtlik või ICE skoor ^b 0 või teadvuse hägunemine ^c , kas - patsienti ei ole võimalik äratada või vajab äratamiseks jõulisi või korduvaid taktiilseid stiimuleid või - stuupor või kooma, või krambihood ^c , kas - eluohlik pikaajaline hoog (> 5 minutit) või - korduvad kliinilised või elektrilised hood, mille vahel ei taastu algtase, või motoorika leiud ^c : - sügav fokaalne motoorne nõrkus, nagu hemiparees või paraparees, või kõrgeenenud koljusisene rõhk / ajuturse ^c , mille nähud/sümptomid on järgmised: - difuusne ajuturse neuroloogilisel piltuuringul või - detseerebraalne või dekortikaalne rigiidsus või - VI kraniálnärvi halvatus või - papilliödeem või - Cushingi triaad.	Krambihoogude profülaktikaks alustada mittesedatiivsete krambivastaste ravimitega (nt levitiratsetaam). Deksametasooni 20 mg <i>i.v.</i> iga 6 tunni tagant. Kui 24 tunni pärast seisund ei parane või neurotoksilisus süveneb, minna üle metüülprednisoloonile (annus ja sagedus nagu 2. astme korral). Ajuturse kahtluse korral kaaluda hüperventilatsiooni ja hüperosmolaarset ravi. Manustada suures annuses metüülprednisolooni (1...2 g, vajadusel korrata iga 24 tunni tagant; vähendada järk-järgult vastavalt kliinilistele näidustustele) ja tsüklofosfamiidi 1,5 g/m ² .

EEG = elektroentsefalogramm; ICE = immuunefektorrakudega seotud entsefalopaatia.

*Raskusaste NCI CTCAE või ASTCT/ICANS-i alusel.

^a Ravi määratakse kõige raskema juhu põhjal, mida ei saa seostada ühegi teise põhjusega.

^b Kui patsient on äratav ja võimeline läbima ICE hindamise, hinnata orienteerumist (suudab nimetada õige aastaarvu, kuu, linna, haigla = 4 punkti); nimetamisvõimet (suudab nimetada 3 objekti, osutage nt kellale, pliiatsile, nupule = 3 punkti); käskluste täitmist (nt „näidake mulle 2 sõrme“ või „sulgege silmad ja näidake keelt“ = 1 punkt); kirjutamist (suudab kirjutada lihtlause = 1 punkt) ja tähelepanu („loendab 100-st tagasi kümnekaupa“ = 1 punkt). Kui patsienti ei ole võimalik äratada ja ta ei suuda ICE hindamist läbida (4. astme ICANS) = 0 punkti.

^c Ei saa seostada ühegi teise põhjusega.

Infektsioonid ja febrilne neutropeenia

Breyanzit ei tohi manustada kliiniliselt olulise aktiivse infektsiooni või põletikulise haigusega patsientidele. Pärast selle ravimpreparaadi saamist on patsientidel esinenud raskeid infektsioone, sealhulgas eluohtlikke või surmaga lõppevaid infektsioone (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb enne ja pärast manustamist jälgida infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning neid tuleb vastavalt ravida. Profülaktilist mikroobivastast ravi tuleb rakendada vastavalt tervishoiuasutuse tavajuhistele.

Pärast ravi Breyanziga on patsientidel täheldatud febrilset neutropeeniat (vt lõik 4.8) ja see võib olla samaaegne CRS-iga. Febrilse neutropeeniat korral tuleb infektsiooni hinnata ja seda ravida laia toimespektriga antibiootikumide, vedelike ja muu meditsiiniliselt näidustatud toetava raviga.

Breyanziga ravitavatel patsientidel võib suurenedas raskete / surmaga lõppevate COVID-19 infektsioonide tekkimise risk. Patsiente tuleb nõustada ennetusmeetmete tähtsuse suhtes.

Viiruste reaktiveerumine

Immunosupressiooniga patsientidel võib tekkida viiruste reaktiveerumine (nt HBV, inimese herpesviirus 6 [HHV-6] ja John Cunninghami [JC] viirus).

Viiruste reaktivatsiooni avaldumise tõttu võib CAR-T-rakkudega seotud kõrvaltoimete diagnoosimine ja asjakohane ravi olla raskendatud ning edasi lükkuda. Nende nähtude avaldumise ja CAR-T-rakkudega seotud kõrvaltoimete paremaks eristamiseks tuleb kasutada sobivaid diagnostilisi hindamisi.

B-rakkude vastu suunatud ravimpreparaatidega ravitud patsientidel võib tekkida HBV reaktivatsioon, mis võib mõnel juhul põhjustada fulminantset hepatiiti, maksapuudulikkust ja surma. Patsientidele, kellel on anamneesis HBV, on soovitatav enne ravi Breyanziga ja ravi ajal HBV reaktivatsiooni ennetamiseks profülaktiline viirusevastane ravi (vt lõik 5.1).

Breyanziga ravitud patsientidel, kes on varem saanud ravi ka teiste immunosupressantidega, on teatatud JC-viiruse reaktiveerumisest, mis viis progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) tekkeni. On teatatud surmaga lõppenud juhtudest.

Seroloogilised analüüsid

Enne ravimi valmistamiseks rakkude kogumist tuleb skriinida HBV, HCV ja HIV suhtes (vt lõik 4.2).

Pikaajalised tsütopeeniad

Patsientidel võib pärast lümfotsüüte vähendavat keemiaravi ja Breyanzi manustamist olla mitu nädalat tsütopeeniat (vt lõik 4.8). Enne ja pärast Breyanzi manustamist tuleb verepilti jälgida. Pikaajalisi tsütopeeniasid tuleb ravida vastavalt kliinilistele juhistele.

Hüpogammaglobulineemia

Breyanziga ravi saavatel patsientidel võib tekkida B-rakkude aplaasia, mis põhjustab hüpogammaglobulineemiat. Hüpogammaglobulineemiat on Breyanziga ravitud patsientidel täheldatud väga sageli (vt lõik 4.8). Pärast ravi tuleb jälgida immunoglobuliinide sisaldust ja ravida vastavalt kliinilistele juhistele, sealhulgas nakkushaiguste ennetamise meetmed, antibiootikumprofülaktika ja/või immunoglobuliinide asendamine.

Teised pahaloomulised kasvaja, sealhulgas T-rakulise päritoluga

Breyanziga ravitud patsientidel võivad tekkida teised pahaloomulised kasvaja. T-rakkude pahaloomulistest kasvajatest on teatatud pärast hematoloogiliste pahaloomuliste kasvaja ravi BCMA-le või CD19-le suunatud CAR-T-rakulise raviga, sealhulgas Breyanziga. T-rakkude pahaloomulistest kasvajatest, sealhulgas CAR-positiivsetest pahaloomulistest kasvajatest on teatatud nädalate ja kuni mitme aasta jooksul pärast CAR-T-rakkudele suunatud CD19- või BCMA-ravi manustamist. On esinenud surmaga lõppenud juhte. Patsiente tuleb teiste pahaloomuliste kasvaja suhtes jälgida kogu elu. Juhul, kui tekib T-rakkude päritolu teisene pahaloomuline kasvaja, tuleb tootjaga ühendust võtta, et saada juhiseid analüüside jaoks kasvajaproovide kogumiseks.

Tuumorilahustussündroom

CAR-T-ravi saanud patsientidel võib tekkida tuumorilahustussündroom (TLS). TLS-i riski vähendamiseks peavad patsiendid, kellel on kusiha sisaldus suurenenud või kellel on suur kasvajakoomus, saama enne Breyanzi infusiooni allopurinooli või mõnda teist profülaktilist ravimit. Tuleb jälgida TLS-i nähtude ja sümptomite suhtes ning neid vastavalt kliinilistele juhistele ravida.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Breyanzi infusiooni korral võivad tekkida allergilised reaktsioonid. Rasked ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas anafülaksia, võivad olla tingitud dimetüülsulfoksiidist.

Nakkusetekitaja ülekandumine

Kuigi Breyanzi on testitud steriilsuse ja mükoplasma suhtes, on nakkusetekitajate ülekandumise risk olemas. Seetõttu peavad Breyanzit manustavad tervishoiutöötajad jälgima ravi järel patsiente infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning vajaduse korral asjakohaselt ravima.

Viroloogiliste uuringute häirimine

Kuna Breyanzi loomiseks kasutatud lentiviirusvektor ja HIV sisaldavad piiratud hulgal lühikesi identseid geneetilise info lõike, võib mõni HIV-nukleiinhappe test (NAT) anda valepositiivse tulemuse.

Varasem tüvirakkude siirdamine (GVHD)

Patsientidele, kellele on tehtud allogeenne tüvirakkude siirdamine ja kellel on kas aktiivne äge või krooniline siiriku peremehevastane reaktsioon (GVHD), ei ole ravi Breyanziga soovitatav, sest sellega kaasneb potentsiaalne GVHD süvenemise risk.

Pikaajaline jälgimine

Eeldatakse, et patsiendid kaasatakse registrisse, et paremini mõista Breyanzi pikaajalist ohutust ja efektiivsust.

Abiained

Ravim sisaldab 12,5 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,6%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

Ravim sisaldab 0,2 mmol (ehk 6,5 mg) kaaliumi viaalis. Sellega tuleb arvestada neerufunktsioonilangusega patsientide või kontrollitud kaaliumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) vastu suunatud monoklonaalsed antikehad

CAR-T-rakkude pikaajalist püsivust võib mõjutada ravile järgnev EGFR-vastaste monoklonaalsete antikehade kasutamine, kuid saadaval olevad andmed EGFR-vastaste monoklonaalsete antikehade kliinilise kasutamise kohta Breyanziga ravitavatel patsientidel on piiratud.

Elusvaktsiinid

Elusviirusi sisaldavate vaktsiinidega immuniseerimise ohutust Breyanziga ravi ajal või järel ei ole uuritud. Ettevaatusmeetmena ei ole elusvaktsiinidega vaksineerimine soovitatav vähemalt 6 nädala jooksul enne lümfotsüütide arvu vähendava keemiaravi algust, Breyanziga ravi ajal ja kuni immuunsuse taastumiseni pärast ravi.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Enne Breyanziga ravi alustamist tuleb fertiilses eas naisi kontrollida raseduse suhtes rasedustestiga.

Teave tõhusa rasestumisvastase vahendi vajaduse kohta lümfotsüüte vähendavat keemiaravi saavatel patsientidel on leitav fludarabiini ja tsüklofosfamiidi ravimi omaduste kokkuvõtetest.

Breyanziga ravi järgse kontratseptsiooni kestuse osas ei ole soovitusel andmiseks piisavalt andmeid.

Rasedus

Lisokabtageenmaraleutseeli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomadel ei ole läbi viidud reproduktiiv- ja arengutoksilisuse uuringuid, et hinnata, kas see võib rasedale manustamisel loodet kahjustada (vt lõik 5.3)

Ei ole teada, kas lisokabtageenmaraleutseelil on potentsiaali lootele üle kanduda. Toimemehhanismist lähtuvalt võivad transdutseeritud rakud platsentat läbides põhjustada lootetoksilisust, sealhulgas B-rakulist lümfotsütopeeniat. Seetõttu ei soovitata Breyanzit rasedatele ega fertiilses eas naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Rasedaid tuleb teavitada võimalikest riskidest lootele. Rasedust pärast ravi Breyanziga tuleb arutada raviarstiga.

Ravitud emade vastsündinutel tuleb kaaluda immunoglobuliinide sisalduse ja B-rakkude arvu hindamist.

Imetamine

Ei ole teada, kas lisokabtageenmaraleutseel eritub rinnapiima või kandub üle imetatavale lapsele. Rinnaga toitvaid naisi tuleb teavitada võimalikust riskist imetatavale lapsele.

Fertiilsus

Andmed lisokabtageenmaraleutseeli toime kohta fertiilsusele puuduvad.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Breyanzi võib tugevalt mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Breyanzi potentsiaalsete neuroloogiliste tüsistuste (sh muutunud vaimne seisund või krampihood) tõttu peavad Breyanzit saavad patsiendid hoiduma autojuhtimisest või raskete või potentsiaalselt ohtlike masinate käsitlemisest vähemalt 4 nädala jooksul pärast Breyanzi infusiooni, või kauem vastavalt arsti äranägemisele.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

LBCL

Patsiendid, kes said LBCL-i raviks varem ühe ravikuuri

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimeid leiti 177 patsiendil, kellele manustati Breyanzi infusiooni kolmes koonduringus TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] ja TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohort 2].

Kõige sagedasemad mis tahes raskusastmega kõrvaltoimed olid neutropeenia (71%), aneemia (45%), CRS (45%) ja trombotsütopeenia (43%).

Kõige sagedasemad rasked kõrvaltoimed olid CRS (12%), neutropeenias (3%), bakteriaalsed infektsioonhaigused (3%), täpsustamata patogeenisega infektsioon (3%), trombotsütoopenia (2%), febrilne neutropeenias (2%), pürekia (2%), afaasia (2%), peavalu (2%), segasusseisund (2%), kopsuemboolia (2%), aneemia (1%), seedetrakti ülaosa hemorraagia (1%) ja treemor (1%).

Kõige sagedasemad 3. või kõrgema astme kõrvaltoimed olid neutropeenias (68%), trombotsütoopenia (33%), aneemia (31%), lümfoopenia (17%), leukopenia (17%), febrilne neutropeenias (5%) ja bakteriaalsed infektsioonid (5%).

Patsiendid, kes said LBCL-i raviks varem kaks või rohkem ravikuuri

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimeid leiti 384 patsiendil, kellele manustati Breyanzi infusiooni neljas koonduringus (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohort 1, 3 ja 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] ja OUTREACH [017007]).

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) olid neutropeenias (68%), aneemia (45%), CRS (38%), väsimus (37%) ja trombotsütoopenia (36%).

Kõige sagedasemad rasked kõrvaltoimed olid CRS (18%), täpsustamata patogeenisega infektsioon (6%), pürekia (4%), entsefalopaatia (4%), febrilne neutropeenias (4%), neutropeenias (3%), trombotsütoopenia (3%), afaasia (3%), bakteriaalsed infektsioonhaigused (3%), treemor (3%), segasusseisund (3%), aneemia (2%) ja hüpotensioon (2%).

Kõige sagedasemad 3. või kõrgema astme kõrvaltoimed olid neutropeenias (64%), aneemia (34%), trombotsütoopenia (29%), leukopenia (25%), lümfoopenia (9%), täpsustamata patogeenisega infektsioon (8%) ja febrilne neutropeenias (8%).

FL

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed esinesid 130 patsiendil, kellele manustati Breyanzi infusiooni uuringus TRANSCEND-FL (FOL-001).

Kõige sagedamad mis tahes raskusastmega kõrvaltoimed olid neutropeenias (68%), CRS (58%), aneemia (40%), peavalu (29%), trombotsütoopenia (29%) ja kõhukinnisus (21%).

Kõige sagedamad rasked kõrvaltoimed olid CRS (9%), afaasia (4%), febrilne neutropeenias (3%), pürekia (2%) ja treemor (2%).

Kõige sagedamad 3. või kõrgema astme kõrvaltoimed olid neutropeenias (61%), leukopenia (12%), lümfoopenia (12%), trombotsütoopenia (12%) ja aneemia (10%).

MCL

Selles lõigus kirjeldatud kõrvaltoimed esinesid 88 patsiendil, kellele manustati Breyanzi infusiooni uuringus TRANSCEND MCL-i kohordis [017001].

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (kõik raskusastmed) olid CRS (61%), neutropeenias (59%), aneemia (44%), väsimus (35%), trombotsütoopenia (30%) ja peavalu (23%).

Kõige sagedasemad rasked kõrvaltoimed olid CRS (24%), segasusseisund (6%), pürekia (3%), vaimse seisundi muutused (2%), entsefalopaatia (2%), ülemiste hingamisteede infektsioon (2%) ja pleuraefusioon (2%).

Kõige sagedasemad 3. või kõrgema astme kõrvaltoimed olid neutropeenias (56%), aneemia (38%), trombotsütoopenia (25%), hüpofosfateemia (9%) ja leukopenia (7%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad 7 uuringu (TRANSCEND [017001], sealhulgas LBCL-i ja MCL-i kohordid, TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohort 1, 2, 3 ja 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] ja TRANSCEND-FL (JCAR017-FOL-001), kus osales 779 täiskasvanud patsienti, ning turuletulekujärgselt teatatud juhtude koondandmetel; kõik patsiendid said ühe annuse lisokabtageenmaraleutseeli. Kliinilistest uuringutest saadud kõrvaltoimete esinemissagedused põhinevad kõigil põhjustel tekkinud kõrvalnähtude sagedustel, kus teatud osal kõrvaltoimena registreeritud kõrvalnähtudest võivad olla muud põhjused.

Teatatud kõrvaltoimed on esitatud allpool. Need on esitatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud raskuse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Breyanzi kasutamisel tuvastatud ravimi kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid ^a	Väga sage	Infektsioonid – patogeen täpsustamata
	Sage	Bakteriaalsed infektsioonhaigused Viirusinfektsioonid Seeninfektsioonid
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Aeg-ajalt	T-rakulise päritoluga sekundaarne pahaloomuline kasvaja
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Neutropeenia Aneemia Trombotsütopeenia Leukopeenia Lümfopeenia
	Sage	Febriilne neutropeenia Hüpfibrinogeneemia ^w
	Aeg-ajalt	Pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Väga sage	Tsütokiinide vabanemise sündroom
	Sage	Hüpogammaglobulineemia ^v
	Aeg-ajalt	Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüpfosfateemia
	Aeg-ajalt	Tuumorilahustussündroom
Psühhiaatrilised häired	Väga sage	Unetus
	Sage	Deliirium ^b Ärevus

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu ^c Entsefalopaatia ^d Pearinglus ^e Treemor ^f
	Sage	Afaasia ^g Perifeerne neuropaatia ^h Nägemishäired ⁱ Ataksia ^j Maitsehäired ^k Tserebellaarsündroom ^l
	Aeg-ajalt	Ajuveresoonkonna häired ^m Krambihood ⁿ Parees ^o Ajuturse
	Teadmata	Immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom*
Südame häired	Väga sage	Tahhükardia
	Sage	Arütmia ^p
	Aeg-ajalt	Kardiomüopaatia
Vaskulaarsed häired	Väga sage	Hüpotensioon
	Sage	Hüpertensioon Tromboos ^q
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha
	Sage	Düspnoe ^r Pleuraefusioon Hüpoksia
	Aeg-ajalt	Kopsuturse
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus Kõhulahtisus Kõhukinnisus Kõhuvalu Oksendamine
	Sage	Seedetrakti verejooks ^s
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Lööve
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Äge neerukahjustus ^t
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus Püreksia Tursed ^u
	Sage	Külmavärinad
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Sage	Infusiooniga seotud reaktsioon

* Kliinilistes uuringutes ei kogutud juhtumeid süstemaatiliselt.

^a Infektsioonid ja infestatsioonid on rühmitatud MedDRA kõrgema astme rühma terminite järgi.

^b Deliirium hõlmab agitatsiooni, deliiriumi, meelepeteid, desorientatsiooni, hallutsinatsioone, nägemishallutsinatsioone, ärritatavust, rahutust.

^c Peavalu hõlmab peavalu, migreeni, oftalmilist migreeni, siinustega seotud peavalu.

^d Entsefalopaatia hõlmab amneesiat, kognitiivseid häireid, segasusseisundit, depersonalisatsiooni/derealisatsioonielamusi, teadvustaseme alanemist, tähelepanuhäireid, entsefalopaatiat, afekti lamenumist, letargiat, leukoentsefalopaatiat, teadvusekaotust, mäluhäireid, vaimseid häireid, vaimse seisundi muutusi, paranoiat, unisust, stuuporit.

^e Pearinglus hõlmab peeringlust, posturaalset peeringlust, presükoopi, minestust.

^f Treemor hõlmab essentsiaalset treemorit, intensionaalset treemorit, rahutreemorit, treemorit.

^g Afaasia hõlmab afaasiat, seosetut kõnet, düsarthriat, düsfooniast, aeglast kõnet, kõnehäireid.

^h Perifeerne neuropaatia hõlmab demüeliniseerivat polüneuropaatiat, hüperesteasiat, hüpoesteasiat, hüporefleksiat, propriotseptiooni kaotust, perifeerset neuropaatiat, paresteasiat, perifeerset motoorset neuropaatiat, perifeerset sensoorset neuropaatiat, sensoorset puudulikkust, karpaalkanali sündroomi.

ⁱ Nägemishäired hõlmavad pimesust, ühepoolset pimesust, vaatehalvatust, müdriaasi, nüstagmi, nägemise ähmastumist, nägemisvälja defekte, nägemise halvenemist.

^j Ataksia hõlmab ataksiat, kõnnakuhäireid.

^k Maitsehäired hõlmavad düsgeusiat, maitsehäireid.

^l Tserebellaarsündroom hõlmab tasakaaluhäireid, düsdiadohokineesi, düskineesiat, düsmeetriat, käe-silma koordinatsiooni häireid.

^m Tserebrovaskulaarsed häired hõlmavad ajuinfarkti, tserebraalset venoosse siinuse tromboosi, peajuinfarkti emboolia tõttu, intrakraniaalset hemorraagiat, transitoorset isheemilist atakki.

ⁿ Krampihood hõlmavad krampihoogusid, *status epilepticus*'t.

^o Parees hõlmab näo halvatus, näo pareesi, häälepaelte halvatus.

^p Arütmia hõlmab arütmiaid, kodade virvendust, täielikku atrioventrikulaarset blokaadi, teise astme atrioventrikulaarset blokaadi, supraventrikulaarset tahhükardiat, ekstrasüstoleid, ventrikulaarseid ekstrasüstoleid, ventrikulaarset tahhükardiat.

^q Tromboos hõlmab süvaveeni tromboosi, embooliat, kopsuembooliat, tromboosi, õõnesveeni tromboosi, venoosset tromboosi, jäsene veenitromboosi.

^r Düspnoe hõlmab ägedat hingamispuudulikkust, düspnoed, pingutsüspnoed, hingamispuudulikkust.

^s Seedetrakti verejooks hõlmab mao verejooksu, maohaavandi verejooksu, seedetrakti verejooksu, hematokeesiat, seedetrakti alaosa verejooksu, meleenat, pärasoole verejooksu, seedetrakti ülaosa verejooksu.

^t Äge neerukahjustus hõlmab ägedat neerukahjustust, kreatiniinisalduse suurenemist veres, glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemist, neerupuudulikkust, neerutalitluse halvenemist, neerukahjustust.

^u Turse hõlmab näo turset, üldist turset, paikset turset, turset, genitaalide turset, perifeerset turset, perifeerset paistetust, skrootumi turset, paistetust, näo paistetust.

^v Hüpopogammaglobulineemia hõlmab vere immunoglobuliin A vähenemist, vere immunoglobuliin G vähenemist, vere immunoglobuliin M-i vähenemist, hüpopogammaglobulineemiat, immunoglobuliinide vähenemist.

^w Hüpfibrinogeneemia hõlmab vere fibrinogeenisisalduse vähenemist, hüpfibrinogeneemiat.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsütokiinide vabanemise sündroom

Patsientidel, kes olid varem saanud LBCL-i korral ühe ravikuuri, esines CRS 45%-l patsientidest, kellest 1%-l esines 3. astme CRS. Mediaanaeg ilmnemiseni oli 4 päeva (vahemik 1...63 päeva, ülempiir CRS-i alguse tõttu, ilma palavikuta, teatati ühel patsiendil) ja CRS-i mediaankestus oli 4 päeva (vahemik 1...16 päeva).

CRS-i kõige levinumad ilmingud olid püreksia (44%), hüpotensioon (12%), külmavärinad (5%), hüpoksia (5%), tahhükardia (4%), peavalu (3%) ja väsimus (2%).

LBCL-i kliinilistes uuringutes said 42 patsienti 177-st (24%) pärast Breyanzi infusiooni CRS-i raviks totalsilumabi ja/või kortikosteroidi. Kaheksateist (10%) patsienti said ainult totalsilumabi, 24 (14%) patsienti said totalsilumabi ja kortikosteroidi ning ükski patsient ei saanud ainult kortikosteroide.

Patsientidel, kes said varem LBCL-i raviks kaks või rohkem ravikuuri, tekkis CRS 38%-l patsientidest, neist 2%-l tekkis 3. või 4. astme (raske või eluohtlik) CRS. Pärast Breyanzi saamist surnud patsientidest neljal oli surma ajal CRS. Mediaanaeg ilmnemiseni oli 4 päeva (vahemik 1...14 päeva) ja mediaankestus oli 5 päeva (vahemik 1...17 päeva).

CRS-i kõige sagedasemad ilmingud olid püreksia (38%), hüpotensioon (18%), tahhükardia (13%), külmavärinad (9%) ja hüpoksia (8%).

LBCL-i kliinilistes uuringutes said 74 patsienti 384-st (19%) pärast Breyanzi infusiooni CRS-i raviks totalsilumabi ja/või kortikosteroidi. Kolmkümmend seitse patsienti (10%) said ainult totalsilumabi, 29 (8%) said totalsilumabi ja kortikosteroidi ning 8 (2%) said ainult kortikosteroide.

Patsientidest, kes said FL-i raviks Breyanzit, esines CRS 58%-l, kellest 0,8%-l esines 3. astme CRS. Mediaanaeg CRS-i ilmnemiseni oli 6 päeva (vahemik 1...17 päeva) ja mediaankestus oli 3 päeva (vahemik 1...10 päeva).

CRS-i kõige sagedamad ilmingud olid püreksia (57%), hüpotensioon (14%), külmavärinad (4%), hüpoksia (2%) ja tahhükardia (0,8%).

FL-i kliinilises uuringus said 33 patsienti 130-st (25%) pärast Breyanzi infusiooni CRS-i raviks totalsilumabi ja/või kortikosteroidi. Kaheksateist (14%) patsienti said ainult totalsilumabi, 15 (12%) patsienti said totalsilumabi ja kortikosteroidi ning ükski patsient ei saanud ainult kortikosteroide. Jälgimise ja ravi juhised vt lõik 4.4.

Patsientidest, kes said MCL-i raviks Breyanzit, esines CRS 61%-l, kellest 1%-l esines 3. või 4. astme CRS. Mediaanaeg CRS-i ilmnemiseni oli 4 päeva (vahemik 1...10 päeva) ja mediaankestus oli 4 päeva (vahemik 1...14 päeva).

CRS-i kõige sagedasemad ilmingud olid püreeksia (60%), hüpotensioon (22%), hüpoksia (11%), tahhükardia (10%), külmavärinad (8%), peavalu (8%), iiveldus (3%) ja düspnoe (2%).

Uuringu TRANSCEND MCL-i kohordis said 24 patsienti 88-st (27%) pärast Breyanzi infusiooni CRS-i raviks totalsilizumabi ja/või kortikosteroidi. 15 (17%) patsienti said ainult totalsilizumabi, 8 (9%) patsienti said totalsilizumabi ja kortikosteroidi ning 1 (1%) patsient sai ainult kortikosteroide.

Jälgimise ja ravi juhised vt lõik 4.4.

Neuroloogilised kõrvaltoimed

Patsientidel, kes said varem LBCL-i raviks ühe ravikuuri, tekkisid CAR-T-rakkudega seotud neurotoksilised toimed (uuringuarsti hinnangul) 18%-l Breyanzit saanud patsientidest, sealhulgas 3. astme juhud 5%-l patsientidest. Mediaanaeg esimese juhu tekkimiseni oli 8 päeva (vahemik 1...63 päeva); 84% kõigist neurotoksilistest toimetest tekkis 2 nädala jooksul pärast Breyanzi infusiooni. Neurotoksiliste toimete mediaankestus oli 6 päeva (vahemik 1...89 päeva).

Kõige sagedasemad neurotoksilised toimed olid entsefalopaatia (10%), treemor (8%), afaasia (5%), pearinglus (2%) ja peavalu (1%).

Patsientidel, kes said varem LBCL-i raviks kaks või rohkem ravikuuri, tekkisid CAR-T-rakkudega seotud neurotoksilised toimed (uuringuarsti hinnangul) 26%-l Breyanzit saanud patsientidest, sealhulgas 3. või 4. astme juhud 10%-l patsientidest. Mediaanaeg esimese juhu tekkimiseni oli 9 päeva (vahemik 1...66 päeva); 83% kõigist neurotoksilistest toimetest tekkis 2 nädala jooksul pärast Breyanzi infusiooni. Neurotoksiliste toimete mediaankestus oli 10 päeva (vahemik 1...84 päeva).

Kõige sagedasemad neurotoksilised toimed olid entsefalopaatia (18%), treemor (9%), afaasia (8%), deliirium (7%), peavalu (4%), ataksia (3%) ja pearinglus (3%). Breyanziga ravitud patsientidel on tekkinud ka krampihoogusid (2%) ja ajuturset (0,3%).

Patsientidest, kes said FL-i raviks Breyanzit, tekkisid CAR-T-rakkudega seotud neurotoksilised toimed (uuringuarsti hinnangul) 16%-l, sealhulgas 3%-l patsientidest 3. astme juhud. Mediaanaeg esimese juhu tekkimiseni oli 8 päeva (vahemik 4...16 päeva); 95% kõigist neurotoksilistest toimetest tekkis 2 nädala jooksul pärast Breyanzi infusiooni. Neurotoksiliste toimete mediaankestus oli 3 päeva (vahemik 1...17 päeva).

Kõige sagedamad neurotoksilised toimed olid treemor (8%), afaasia (8%), entsefalopaatia (5%), deliirium (4%) ja peavalu (2%). Neurotoksiliste toimete jälgimise ja ravi juhised vt lõik 4.4.

Patsientidest, kes said MCL-i raviks Breyanzit, tekkisid CAR-T-rakkudega seotud neurotoksilised toimed (uuringuarsti hinnangul) 31%-l, sealhulgas 9%-l patsientidest 3. või 4. astme juhud. Mediaanaeg esimese juhu tekkimiseni oli 8 päeva (vahemik 1...25 päeva); 100% kõigist neurotoksilistest toimetest tekkis esimese 8 nädala jooksul pärast Breyanzi infusiooni. Neurotoksiliste toimete mediaankestus oli 5 päeva (vahemik 1...45 päeva).

Kõige sagedasemad neurotoksilised toimed olid entsefalopaatia (26%), treemor (7%), deliirium (6%), afaasia (6%), peavalu (5%) ja pearinglus (3%). Breyanziga ravitud patsientidel on esinenud krampihoogusid (1%).

Neurotoksiliste toimete jälgimise ja ravi juhised vt lõik 4.4.

Turuletulekujärgselt on teatatud surmaga lõppenud ICANS-i juhtudest.

Febriilne neutropeenia ja infektsioonid

Febriilset neutropeeniat täheldati pärast Breyanzi saamist LBCL-i raviks 7%-l patsientidest, kes olid varem saanud ühe ravikuuri, ja 9%-l patsientidest, kes olid varem saanud kaks või rohkem ravikuuri, 5%-l patsientidest, kes said Breyanzit FL-i raviks, ja 6%-l patsientidest, kes said Breyanzit MCL-i raviks.

Patsientidel, kes said varem ühe LBCL-i ravikuuri, tekkis infektsioone (kõik raskusastmed) 25%-l patsientidest. Kolmanda või kõrgema astme infektsioone tekkis 10%-l patsientidest. Kolmanda või kõrgema astme täpsustamata patogeeni infektsioone tekkis 3%-l patsientidest, bakteriaalseid infektsioone tekkis 5%-l ning viirus- ja seeninfektsioone vastavalt 2%-l ja mitte ühelgi patsientidest.

Patsientidel, kes said varem LBCL-i raviks kaks või rohkem ravikuuri, tekkis infektsioone (kõik raskusastmed) 38%-l patsientidest. Kolmanda või kõrgema astme infektsioone tekkis 12%-l patsientidest. Kolmanda või kõrgema astme täpsustamata patogeeni infektsioone tekkis 8%-l patsientidest, bakteriaalseid infektsioone 4%-l, viirus- ja seeninfektsioone 1%-l patsientidest.

Patsientidest, kes said FL-i raviks Breyanzit, tekkis infektsioone (kõik raskusastmed) 20%-l. Kolmanda astme infektsioone tekkis 5%-l patsientidest. Kolmanda või kõrgema astme täpsustamata patogeeni infektsioone tekkis 4%-l patsientidest, bakteriaalseid infektsioone tekkis 2%-l ning viirus- ja seeninfektsioone vastavalt 1%-l ja mitte ühelgi patsientidest.

Patsientidest, kes said Breyanzit MCL-i raviks, tekkis infektsioone (kõik raskusastmed) 35%-l. Kolmanda või kõrgema astme infektsioone tekkis 15%-l patsientidest. Kolmanda või kõrgema astme täpsustamata patogeeni infektsioone tekkis 6%-l patsientidest, bakteriaalseid infektsioone tekkis 5%-l ning viirus- ja seeninfektsioone vastavalt 5%-l ja 1%-l patsientidest.

LBCL-i uuringute koondandmetes on oportunistlikke infektsioone (kõik astmed) täheldatud 177-st Breyanziga ravitud patsiendist, kes said varem ühe LBCL-i ravikuuri, 2%-l, kusjuures 3. või kõrgema astme oportunistlikke infektsioone tekkis 0,6%-l patsientidest. Oportunistlikke infektsioone (kõik astmed) leiti Breyanziga ravitud 384-st patsiendist 3%-l; 3. või kõrgema astme oportunistlikke infektsioone tekkis 1%-l patsientidest, kes said varem LBCL-i raviks kaks või rohkem ravikuuri. Oportunistlikke infektsioone (kõik astmed) täheldati 130-st FL-i raviks Breyanzit saanud patsiendist 0,8%-l, kusjuures 3. või kõrgema astme oportunistlikke infektsioone ei täheldatud. Oportunistlikke infektsioone (kõik astmed) täheldati 88-st MCL-i raviks Breyanzit saanud patsiendist 1%-l, kusjuures kõik neist olid 3. või kõrgema astme infektsioonid.

Breyanziga ravitud 177 patsiendi seas, kes said varem ühe LBCL-i ravirežiimi, teatati kahest surmaga lõppenud infektsioonist. LBCL-i uuringute koondandmetes teatati Breyanziga ravitud 384 patsiendi seas, kes olid saanud LBCL-i raviks varem kaks või rohkem ravikuuri, neljast surmaga lõppenud infektsioonist. Neist üks registreeriti surmaga lõppenud oportunistliku infektsioonina. FL-i raviks Breyanzit saanud 130 patsiendil surmaga lõppenud infektsioonidest ei teatatud. MCL-i raviks Breyanzit saanud 88 patsiendi kohta teatati kahest surmaga lõppenud infektsioonist.

Jälgimise ja ravi juhised vt lõik 4.4.

Pikaajalised tsütopeeniad

Patsientidel, kes said varem ühe LBCL-i ravikuuri, tekkis 35%-l patsientidest pärast Breyanzi manustamist 35. päevaks 3. või kõrgema astme tsütopeenia, sealhulgas trombotsütopeenia (28%), neutropeenia (26%) ja aneemia (9%).

177 patsiendist, keda raviti uuringutes TRANSFORM, PILOT ja TRANSCEND WORLD (kohort 2), kellel olid vastavalt 35. päeval ja 29. päeval laboratoorsed leiud 3. kuni 4. astme trombotsütopeenia (n = 50) või 3...4. astme neutropeenia (n = 46) või 3. kuni 4. astme aneemia (n = 15), kelle kohta olid olemas laboratoorsed tsütopeenia tulemused, oli mediaanaeg (min, max) taandumiseni (tsütopeenia taandumine 2. astmeni või vähem) päevades järgmine: trombotsütopeenia 32 päeva (4; 309), neutropeenia 32 päeva (8; 339) ja aneemia 22 päeva (4; 64).

Patsientidel, kes said LBCL-i raviks varem kaks või rohkem ravikuuri, tekkis 38%-l patsientidest pärast Breyanzi manustamist 29. päevaks 3. või kõrgema astme tsütopeeniat, sealhulgas trombotsütopeeniat (31%), neutropeeniat (21%) ja aneemia (7%).

Uuringutes TRANSCEND, TRANSCEND WORLD, PLATFORM ja OUTREACH ravitud kokku 384 osalejast (kohordid 1, 3 ja 7), kelle laboratoorses analüüsis oli 29. päevaks 3. kuni 4. astme trombotsütopeeniat ($n = 117$) või 3. kuni 4. astme neutropeeniat ($n = 80$) või 3. kuni 4. astme aneemia ($n = 27$) ning kelle kohta olid kättesaadavad ka tsütopeeniat jälgimisperioodi analüüsivastused, oli lahenemise (tsütopeeniat taandumine 2. või madalama astmeni) mediaanaeg (min, max) päevades järgmine: trombotsütopeeniat 30 päeva (2; 329); neutropeeniat 29 päeva (3; 337); aneemia 15 päeva (3; 78).

Patsientidest, kes said FL-i raviks Breyanzit, oli 22%-l 29. päeval pärast Breyanzi manustamist 3. või kõrgema astme tsütopeeniat, sealhulgas trombotsütopeeniat (15%), neutropeeniat (15%) ja aneemia (5%). Jälgimise ja ravi juhised vt lõik 4.4.

130-st uuringus TRANSCEND-FL ravi saanud patsiendist, kelle laboratoorne leid näitas 29. päeval 3. kuni 4. astme trombotsütopeeniat ($n = 19$) või 3. kuni 4. astme neutropeeniat ($n = 20$) või 3. kuni 4. astme aneemiat ($n = 6$) ja kelle kohta olid olemas tsütopeeniat järelkontrolli laboratoorsed tulemused, oli mediaanaeg (min, max) lahenemiseni (tsütopeeniat taandumine 2. astmeni või alla selle) päevades järgmine: trombotsütopeeniat 36 päeva (16; 694), neutropeeniat 30 päeva (5; 110) ja aneemia 36 päeva (8; 64).

Patsientidest, kes said MCL-i raviks Breyanzit, oli 40%-l 29. päeval pärast Breyanzi manustamist 3. või kõrgema astme tsütopeeniat, sealhulgas trombotsütopeeniat (32%), neutropeeniat (24%) ja aneemia (5%).

88 patsiendist, keda raviti uuringu TRANSCEND MCL-i kohordis, kellel oli 29. päeval laboratoorne leid 3. kuni 4. astme trombotsütopeeniat ($n = 28$) või 3. kuni 4. astme neutropeeniat ($n = 21$) või 3. kuni 4. astme aneemia ($n = 4$) ja kelle kohta olid olemas laboratoorsed tsütopeeniat tulemused, oli mediaanaeg (min, max) taandumiseni (tsütopeeniat taandumine 2. astmeni või vähem) päevades järgmine: trombotsütopeeniat 30 päeva (5; 302), neutropeeniat 30 päeva (8; 275) ja aneemia 18 päeva (9; 32).

Jälgimise ja ravi juhised vt lõik 4.4.

Hüpopogammaglobulineemia

Patsientidel, kes said LBCL-i raviks varem ühe ravikuuri, tekkis hüpopogammaglobulineemia 7%-l patsientidest. Patsientidel, kes said kaks või enam LBCL-i ravikuuri, tekkis hüpopogammaglobulineemia 11%-l patsientidest. Patsientidest, kes said FL-i raviks Breyanzit, tekkis hüpopogammaglobulineemia 2%-l. Patsientidest, kes said MCL-i raviks Breyanzit, tekkis hüpopogammaglobulineemia 7%-l. Jälgimise ja ravi juhised vt lõik 4.4.

Immunogeensus

Breyanzi võib esile kutsuda selle ravimi vastaste antikehade tekke. Breyanzi humoraalset immunogeensusust CAR-vastaste antikehade määramisega mõõdeti enne ja pärast manustamist. Patsientidel, kes said LBCL-i raviks varem ühe ravikuuri (TRANSFORM, PILOT ja TRANSCEND WORLD, kohort 2), tuvastati 0,6%-l (1/172) ravimivastased antikehad (ATA) ning raviga indutseeritud ATA tuvastati 19%-l (32/172) patsientidest. Koonduringutes tuvastati enne manustamist 9%-l (29/309) patsientidest, kes said LBCL-i raviks varem kaks või rohkem ravikuuri (TRANSCEND ja TRANSCEND WORLD, kohordid 1 ja 3), ATA, ning raviga indutseeritud või raviga võimendatud ATA tuvastati 16%-l (48/304) patsientidest. FL-i raviks Breyanzit saanud patsientidest (TRANSCEND-FL) tuvastati 1,6%-l (2/124) ravimivastased antikehad (*anti-therapeutic antibodies*, ATA) ning raviga indutseeritud või raviga võimendatud ATA tuvastati 26,8%-l (33/123) patsientidest. MCL-i raviks Breyanzit saanud patsientidest (TRANSCEND MCL-i kohort) tuvastati 13%-l (11/88) olemasolev ATA ning raviga indutseeritud või raviga võimendatud ATA tuvastati

20%-1 (17/86) patsientidest. ATA olemasoluga uuringus osalenud patsientide vähesuse tõttu ATA staatuse ja ravimi efektiivsuse, ohutuse või farmakokineetika vahelised seosed kindlalt ei selgunud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puuduvad kliiniliste uuringute andmed Breyanzi üleannustamise kohta.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvajakavastased ained, ATC-kood: L01XL08

Toimemehhanism

Breyanzi on CD19 vastu suunatud geneetiliselt muundatud autoloogne rakuline immuunravi, mida CD8-positiivsete ja CD4-positiivsete T-rakkude annuse varieeruvuse vähendamiseks manustatakse kindlaksmääratud koostisega. Kimäärne antigeenireseptor (CAR) koosneb hiire FMC63 monoklonaalsest antikehast saadud üheaahelalisest varieeruvast fragmendist (scFv), IgG4 hinge piirkonnast, CD28 transmembraanest domeenist, 4-1BB (CD137) kostimulatoorsest domeenist ja CD3-tseeta aktivatsioonidomeenist. CD3-zeta vahendatud signaaliülekanne on T-rakkude aktiveerumiseks ja kasvajakavastaseks toimeks ülilolulised, 4-1BB (CD137) vahendatud signaaliülekanne soodustavad aga Breyanzi ekspansiooni ja püsijäämist (vt lõik 5.2).

CAR-i seondumine tuumorirakkude ja normaalsete B-rakkude pinnal ekspresseeritud CD19-ga kutsub esile CAR-T-rakkude aktivatsiooni ja proliferatsiooni, põletikku tekitavate tsütokiinide vabanemise ja märklaudrakkude tsütotoksilise hävitamise.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuring TRANSFORM

Breyanzi efektiivsust ja ohutust võrreldi standardraviga (*standard-of-care*, SOC)) 3. faasi randomiseeritud avatud paralleelrühmaga mitmekeskuselises uuringus TRANSFORM (BCM-003) täiskasvanud patsientidel, kellel oli B-suurrakk mitte-Hodgkini lümfoom, mis oli primaarne refraktaarne või retsidiiveerunud 12 kuu jooksul pärast esialgset ravi, ja kes olid vereloome tüvirakkude siirdamise (*haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) kandidaadid. SOC hõlmas päästvat immuunkemoteraapiat, millele järgnes suures annuses keemiaravi (*high dose chemotherapy*, HDCT) ja autoloogne HSCT. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli teisiti täpsustamata (TTta) difuusne B-suurrakk lümfoom (DLBCL) *de novo* või transformeerunud indolentne mitte-Hodgkini lümfoom (NHL), kõrge maliigsusega B-rakk lümfoom koos MYC ja BCL2 ja/või BCL6 ümberkorraldustega DLBCL histoloogiaga (topelt-/kolmekordne lümfoom [*double/triple hit lymphoma*, DHL/THL]), primaarne keskeinandi B-suurrakk lümfoom (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL), T-rakkude/histiotsüütide rikas B-suurrakk lümfoom (*T-cell/histiocyte rich large B-cell lymphoma*, THRBCL) või 3B staadiumi follikulaarne lümfoom (FL3B), vastavalt WHO 2016. aasta klassifikatsioonile. Uuringusse kaasati patsiendid, kelle Ida Onkoloogiaalase Koostöörühma (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) sooritusvõime skoor oli ≤ 1 , ja sekundaarse kesknärvisüsteemi lümfoomiga patsiente võis kaasata uuringusse BCM-003, kui uurija pidas konkreetse patsiendi kasu/riski suhet positiivseks.

Kaasamis- ja välistamiskriteeriumid valiti selliselt, et tagada piisav elundifunktsioon ja HSCT vererakkude arv. Uuringust jäeti välja patsiendid, kelle kreatiniini kliirens oli alla 45 ml/min,alaniini aminotransferaas (ALAT) > 5 korda üle normi ülemise piiri (ULN) või vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) < 40% ja neutrofiilide absoluutarv (ANC) < $1,0 \times 10^9$ rakku/l ja trombotsüütide arv < 50×10^9 rakku/l luuüdi kaasatuse puudumisel.

Patsiendid randomiseeriti 1 : 1 saama kas Breyanzit või SOC-i. Randomiseerimine stratifitseeriti esmavaliku ravile reageerimise ja sekundaarse vanusega kohandatud rahvusvahelise prognostilise indeksi (*secondary age adjusted international prognostic index*, sAAIPI) järgi (0 kuni 1 vs. 2 kuni 3). Patsiendid, kes randomiseeriti Breyanzi rühma, pidid saama 3 päeva jooksul samal ajal lümfotsüüte vähendavat keemiaravi, mis koosnes fludarabiinist 30 mg/m²/ööpäevas ja tsüklofosfamiidist 300 mg/m²/ööpäevas, millele järgnes Breyanzi infusioon 2...7 päeva pärast lümfotsüüte vähendava keemiaravi lõpetamist.

Breyanzi rühmas oli sildav keemiaravi lubatud afereesi ja lümfotsüüte vähendava keemiaravi alustamise vahel ühe immuunkemoteraapia tsükliga (st rituksimab, deksametasoon, tsütarabiin ja tsisplatiin [R-DHAP], rituksimab, ifosfamiid, karboplatiin ja etoposiid [R-ICE] või rituksimab, gentsitabiin, deksametasoon ja tsisplatiin [R-GDP]). Kõik patsiendid, kes randomiseeriti SOC rühma, said 3 päästva immuunkemoteraapia tsükli (st R-DHAP, R-ICE või R-GDP). Patsiendid, kes reageerisid (täielik ravivastus [*complete response*, CR] ja osaline ravivastus [*partial response*, PR]) pärast 3 tsükli, jätkasid HDCT ja autoloogse HSCT-ga. SOC-ravi saavatel patsientidel lubati saada Breyanzit, kui neil ei õnnestunud pärast 3 päästva immuunkemoteraapia tsükli saavutada CR-i või PR-i või kui haigus oli ükskõik mis ajal progresseerunud või kui patsiendil oli vaja efektiivsuse puudumise tõttu alustada uut ravi.

92 patsiendist, kes randomiseeriti Breyanzi rühma, said 58 (63%) vähivastast ravi haiguse kontrollimiseks (sildav ravi), 89 (97%) said Breyanzit ja 1 (1%) patsient mittevastavat ravimit. Kaks patsienti ei saanud Breyanzit. Nendest kahest (2%) patsiendist 1 (1%) ei saanud Breyanzit tootmistörke tõttu ja 1 (1%) patsient võttis enne ravi nõusoleku tagasi. Breyanzi annuse mediaan oli $99,9 \times 10^6$ CAR-positiivset elujõulist T-rakku (vahemik: $97...103 \times 10^6$ CAR-positiivset elujõulist T-rakku).

SOC-i rühma randomiseeritud 92 patsiendist alustas ravi 91 (99%) patsienti. Üks (1%) patsient võttis enne ravi alustamist nõusoleku tagasi. Nelikümmend kolm (47%) patsienti läbisid immuunkemoteraapia, HDCT ja HSCT ravi. Viiskümmend kaheksa (63%) patsienti said pärast SOC-ravi ebaõnnestumist Breyanzit.

Efektiivsuse analüüsid põhinesid ITT analüüsikomplektil (n = 184), mis määratleti kui kõik ravirühma randomiseeritud patsiendid.

Mediaanaeg leukaferesist ravimi saadavuseni oli 26 päeva (vahemik 19...84 päeva) ja mediaanaeg leukaferesist infusioonini oli 36 päeva (vahemik 25...91 päeva).

Tabelis 4 on kokkuvõte patsientide ja haiguse näitajate algandmetest uuringus TRANSFORM.

Tabel 4. Ravieelsed demograafilised ja haigusega seotud näitajad uuringus TRANSFORM (ravikavatsusega [ITT] analüüsikomplekt)

Näitaja	Breyanzi (N = 92)	SOC (N = 92)
Mediaanvanus, aastad (vahemik)	60,0 (20; 74)	58,0 (26; 75)
≥ 65 kuni < 75 aastat, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥ 75 aastat, n (%)	0	2 (2,2)
Sugu, n (%)		
Mees	44 (47,8)	61 (66,3)
Naine	48 (52,2)	31 (33,7)

Näitaja	Breynzi (N = 92)	SOC (N = 92)
Üldseisund ECOG järgi (sõelumisel)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38,0)
Haiguse histoloogiline alatüüp, n (%)		
DLBCL, TTta	53 (57,6)	50 (54,3)
Indolentsest lümfoomist transformeerunud DLBCL	7 (7,6)	8 (8,7)
Kõrge astme B-rakklümfoom	22 (23,9)	21 (22,8)
PMBCL	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
T-rakkude rikas / histiotsüütide rikas	1 (1,1)	4 (4,3)
B-suurrakklümfoom		
Kemorefraktaarne ^a , n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Refraktaarne ^b , n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Retsidiveerunud ^c , n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Kinnitatud KNS-i haaratus, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Varasemad ravid täieliku ravivastusega, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

^a Kemorefraktaarne on määratletud kui stabiilne haigus (*stable disease*, SD) või progresseeruv haigus (*progressive disease*, PD) pärast viimast keemiaravimeid sisaldavat raviskeemi.

^b Seisund loeti refraktaarseks, kui patsiendil tekkis SD, PD, PR või CR retsidiiviga enne 3 kuud.

^c Seisund loeti retsidiveerunuks, kui patsient saavutas CRi retsidiiviga kestusega vähemalt 3 kuud, kuid mitte rohkem kui 12 kuud.

See uuring näitas statistiliselt esmase tulemusnäitaja sündmustevaba elumuse (*event-free survival*, EFS) ning peamiste sekundaarsete tulemusnäitajate täieliku ravivastuse (CR) määra ja Progressioonivaba elumuse (*progression-free survival*, PFS) olulist paranemist Breynzi rühma randomiseeritud patsientidel võrreldes SOC-iga. Efektiivsus põhines EFS-il, mille määras sõltumatu ülevaatuskomisjon (*independent review committee*, IRC), kasutades 2014. aasta Lugano kriteeriume (tabel 5, joonis 1). EFS määratleti kui aeg randomiseerimisest surmani mis tahes põhjusel, progresseeruv haigus, CRi või PRi saavutamata jätmine 9 nädala jooksul pärast randomiseerimist (pärast 3 päästva immuunkeemiaravi tsükli ja 5 nädalat pärast Breynzi infusiooni) või uue kasvaja ravivastase ravi alustamist efektiivsuse probleemide tõttu olenevalt sellest, mis saabus varem. Varem kindlaksmääratud vaheanalüüsis 80% teabefraktsioonist uuringu mediaanse uuringuaegse jälgimisajaga 6,2 kuud (vahemikus 0,9 kuni 20 kuud) näitas Breynzi EFS statistiliselt olulist paranemist võrreldes SOC-i rühmaga (HR = 0,349 [95% CI: 0,229; 0,530], ühepoolne p-väärtus < 0,0001). p-väärtust võrreldi varem kindlaksmääratud vaheanalüüsiks määratud alfa väärtusega 0,012.

Breynzi näitas DLBCL-i (n = 60, HR: 0,357 [95% CI: 0,204; 0,625]) ja HGBCL-i (n = 22, HR: 0,413 [95% CI: 0,189; 0,904]) SOC-iga võrreldes paranemist.

Lõpliku analüüsi tulemused (näidatud tabelis 5 ja joonisel 1) mediaanse uuringuaegse jälgimisajaga 33,86 kuud (vahemikus 0,9 kuni 53,0 kuud) olid nii vahe- kui ka esmase analüüsi tulemustega kooskõlas.

Tabel 5. Uuring TRANSFORM: ravivastuse määr, sündmustevaba elumus, progressioonivaba elumus ja üldine elumus retsidiveerunud või refraktaarse LBCL-ga patsientidel (ITT analüüsikomplekt)

Tulemus ^a	Breynzi rühm (N = 92)	SOC rühm (N = 92)
Sündmustevaba elumus (kuudes)		
Sündmuste arv n (%)	48 (52,2)	73 (79,3)
Mediaan [95% CI] ^b	29,5 (9,5; NR)	2,4 (2,2; 4,9)
Riskitiheduste suhe [95% CI] ^c	0,375 [0,259; 0,542]	

Tulemus ^a	Breyanzi rühm (N = 92)	SOC rühm (N = 92)
Täieliku vastuse määr		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
Kahepoolne [95% CI]	[63,7; 82,5]	[33,2; 54,2]
Progressioonivaba elumus (kuudes)		
Sündmuste arv n, (%)	41 (44,6)	54 (58,7)
Mediaan [95% CI] ^b	NR (12,6; NR)	6,2 (4,3; 8,6)
Riskitiheduste suhe [95% CI] ^c	0,422 [0,279; 0,639]	
Üldine elumus (OS) (kuudes)		
Sündmuste arv n, (%)	34 (37,0)	42 (45,7)
Mediaan [95% CI] ^b	NR (42,8; NR)	NR (18,2; NR)
Riskitiheduste suhe [95% CI] ^c	0,757 [0,481; 1,191]	

NR (*not reached*) = ei saavutatud; CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik.

^a Lugano 2014. a kriteeriumite järgi, hinnatuna IRC poolt.

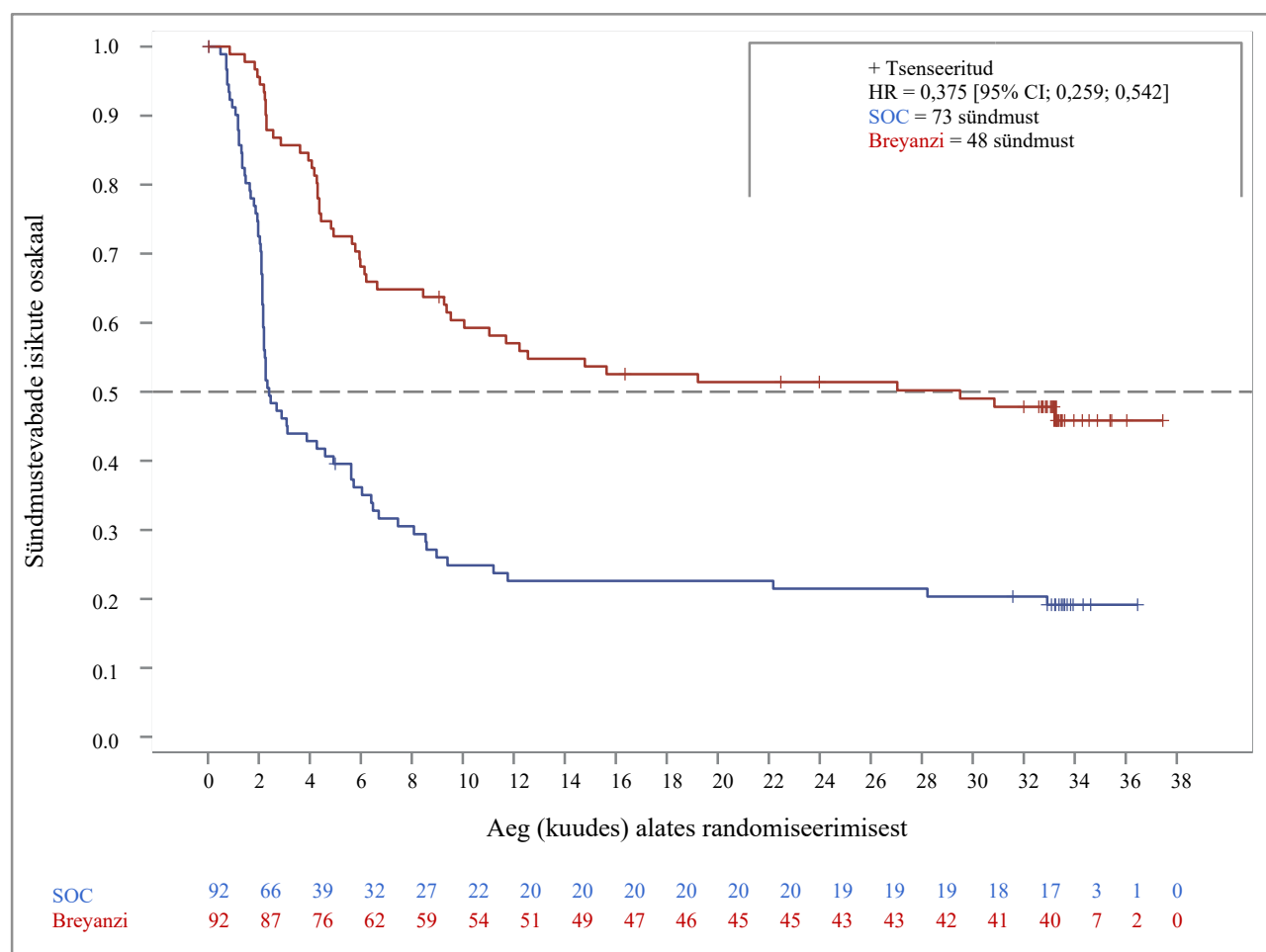
^b Kaplani-Meieri hinnang.

^c Põhineb stratifitseeritud Coxi proportsionaalse riski mudelil.

^d Greenwoodi valem.

92 patsiendist Breyanzi rühmas oli ravivastus 80-l (68 CR, 12 PR), üldise ravivastuse määraga 87%.

Joonis 1. Kaplani-Meieri graafik sündmustevaba elumuse kohta IRC hinnangul (ITT analüüsikomplekt)



HR: riskitiheduste suhe (stratifitseeritud)

Uuring TRANSCEND, LBCL-i kohort

Breyanzi efektiivsust ja ohutust hinnati avatud mitmekeskuselises ühe ravirühmaga uuringus TRANSCEND (017001), kus osalesid retsidiveerunud või refraktaarse (R/R) agressiivse B-rakulise mitte-Hodgkini lümfoomiga (NHL) patsiendid. Sobivad patsiendid olid ≥ 18 -aastased, WHO 2008. aasta klassifikatsiooni järgi diagnoosiks teisiti täpsustamata (TTta) R/R DLBCL, sealhulgas indolentsest lümfoomist alguse saanud DLBCL (transformeerunud follikulaarsest lümfoomist, marginaaltooni lümfoomist, kroonilisest lümfotsüüt leukeemiast / väikerakulisest lümfotsüüt leukeemiast, Waldenströmi makroglobulineemiast või mõnest muust) ja madalalt diferentseerunud B-rakklümfoom; primaarne keskseinandi B-suurrakklümfoom (PMBCL) või 3B staadiumi follikulaarne lümfoom (FL3B), kes olid saanud vähemalt 2 raviliini, või läbinud autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise. DLBCL-i teiste alatüüpidega patsiente uuringusse ei kaasatud ning kasu ja riski suhe ei ole tõestatud. Uuringusse kaasatud patsiendid olid üldseisundiga ECOG järgi ≤ 2 , läbinud eelneva autoloogse ja/või allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise ja neil oli sekundaarne KNS-i lümfoom. Patsiendid, kes said varasemat CD19 vastu suunatud ravi, olid sobivad eeldusel, et mis tahes ajal pärast CD19 vastu suunatud ravi oli CD19-positiivsus tuumori biopsiaga kinnitatud. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli kreatiniini kliirens vähem kui 30 ml/min,alaniini aminotransferaas > 5 korda üle normivahemiku ülempiiri või vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $< 40\%$.

Miimumnõuded vererakkude arvu suhtes puudusid; patsient oli uuringuga liitumiseks sobiv, kui tema luuüdi funktsioon oli uurija hinnangul lümfotsüüt vähendava keemiaravi saamiseks adekvaatne. Ravielsed demograafilised ja haigusega seotud tunnused vt tabel 6.

Ravi koosnes lümfotsüüt vähendavast (LD) keemiaravist (fludarabiin 30 mg/m² ööpäevas ja tsüklofosfamiid 300 mg/m² ööpäevas 3 päeva jooksul), millele 2 kuni 7 päeva hiljem järgnes Breyanzi.

Haiguse kontrolli all hoidmiseks oli afereesi ja lümfotsüütide depletsiooni vahelisel ajal lubatud vähivastane ravi (sildav ravi). Breyanziga ravitud 229 patsiendist 137 (60%) said uurija äranägemisel haiguse kontrolli all hoidmiseks vähivastast ravi; sildava ravi tüübi ja kestuse üle otsustas uuringuarst.

Mediaanaeg leukafereesist kuni toote kättesaamiseni oli 24 päeva (vahemik 17...51 päeva). Lisaks oli mediaanaeg leukafereesist kuni infusioonini 38,5 päeva (vahemik 27...156 päeva).

Leukafereesi läbinud 298 patsiendist, kelle jaoks Breyanzit toodeti annusevahemikus 44...120 $\times 10^6$ CAR-positiivset elujõulist T-rakku, said 229 (77%) patsienti Breyanzit ja 69 (23%) patsienti ei saanud. Nende 69 patsiendi puhul oli 27 (39%) juhul tegemist tootmistõrkega, sealhulgas 2 patsienti, kes ei saanud Breyanzit, ja 25 patsienti, kes said ravi spetsifikatsioonidele mittevastava uuringuravimiga. Veel 42 (61%) patsienti ei saanud ravi Breyanziga, kõige sagedasemad põhjused olid surm (n = 29) või haiguse tüsistused (n = 6). Patsientide seas, keda raviti vahemikus 44...120 $\times 10^6$ CAR-positiivset elujõulist T-rakku, oli Breyanzi mediaanannus 87 $\times 10^6$ CAR-positiivset elujõulist T-rakku.

Efektiivsuse hindamiseks sobivate patsientide arv oli 216 (efektiivsusanalüüsi kogum). Efektiivsuse hindamiseks ei sobinud 13 patsienti, sealhulgas 10 patsienti, kellel enne uuringuravi algust ei olnud PET-positiivset (*positron emission tomography-positive*, PET-positiivne) haigust või kellel pärast haiguse kontrolli all hoidmiseks tehtud vähivastast ravi ei olnud IRC kinnitanud PET-positiivset haigust, ning 3 patsienti muudel põhjustel.

Tabelis 6 on kokkuvõtte patsientide ja haiguse näitajate algandmetest uuringus TRANSCEND.

Tabel 6. Ravielsed demograafilised ja haigusega seotud näitajad uuringus TRANSCEND

Näitaja	Kõik leukafereesitud (N = 298)	Breyanziga ravitud (N = 229)
Mediaanvanus, aastad (vahemik)	62,0 (18; 82)	62,0 (18; 82)
≥ 65 aastat, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 aastat, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)

Näitaja	Kõik leukaferesitid (N = 298)	Breynziga ravitud (N = 229)
Sugu, n (%)		
Mees	197 (66,1)	153 (66,8)
Naine	101 (33,9)	76 (33,2)
Varasem vereloome tüvirakkude siirdamine (HSCT), n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Autoloogne HSCT	100 (33,6)	84 (36,7)
Allogeenne HSCT	11 (3,7)	8 (3,5)
Üldseisund ECOG järgi (sõelumisel)		
ECOG 0...1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Haiguse histoloogiline alatüüp, n (%)		
DLBCL, TTta	142 (47,7)	117 (51,1)
Indolentsest lümfoomist transformeerunud DLBCL	87 (29,2)	60 (26,2)
Kõrge maliigsusega B-rakkülümfoom ^a	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Varasemate ravide mediaanarv (vahemik)	3 (1...12)	3 (1...8)
Kemorefraktaarne ^a , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Refraktaarne ^b , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Retsidiveerunud ^c , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Sekundaarne KNS-i lümfoom Breynzi infusiooni ajal, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Varasemad ravid täieliku ravivastusega, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^a MYC ja BCL2 ja/või BCL6 ümberpaiknemised DLBCL-i histoloogilises uuringus.

^b Kemorefraktaarne on määratletud kui stabiilne haigus või progresseeruv haigus pärast viimast keemiaravimeid sisaldavat raviskeemi või retsidiivi teke < 12 kuud pärast autoloogset tüvirakkude siirdamist.

^c Seisund loeti refraktaarseks, kui patsiendil tekkis viimasele eelnevale ravile vähem kui täielik ravivastus (CR).

^d Seisund loeti retsidiveerunuks, kui patsient saavutas viimasele eelnevale ravile täieliku ravivastuse.

Efektiivsust hinnati esmase tulemusnäitaja põhjal, milleks oli üldine ravivastuse määr (*overall response rate*, ORR), ning teiseste tulemusnäitajate põhjal, milleks olid CR-i määr ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR), nagu selle oli määranud IRC (tabel 7 ja joonis 2). Uuringuaegse järelkontrolli mediaanaeg oli 20,5 kuud (vahemik 0,2...60,9 kuud).

Tabel 7. Uuring TRANSCEND: ravivastuse määr ja ravivastuse kestus (IRC hinnang)

	Kõik leukaferesitid (N = 298)	Efektiivsusandmestik (N = 216)
Üldine ravivastuse määr ^a , n (%)	179 (60,1)	157 (72,7)
[95% CI]	[54,3; 65,7]	[66,2; 78,5]
Täielik ravivastus, n (%)	128 (43,0)	115 (53,2)
[95% CI]	[37,3; 48,8]	[46,4; 60,0]
Osaline ravivastus, n (%)	51 (17,1)	42 (19,4)
[95% CI]	[13,0; 21,9]	[14,4; 25,4]
Ravivastuse kestus (DOR)^{a,b} (kuudes)	n = 179	n = 157
Mediaan	16,8	20,5
[95% CI] ^c	[8,0; NR]	[8,2; NR]
Vahemik	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

	Kõik leukaferreesitud (N = 298)	Efektiivsusandmestik (N = 216)
DOR, kui parim ravivastus on CR^{a,b} (kuudes)	n = 128	n = 115
Mediaan	26,1	26,1
[95% CI] ^c	[23,1; NR]	[23,1; NR]
Vahemik	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

CI = *confidence interval* (usaldusvahemik); CR = *complete response* (täielik ravivastus); IRC = *Independent Review Committee* (sõltumatu ülevaatuskomisjon); KM = Kaplan-Meier; NR = *not reached* (ei saavutatud)

^a Lugano 2014. a kriteeriumite järgi, hinnatuna IRC poolt.

^b Pärast vähivastase ravi alustamist tekkinud surmad arvestati tüsistuste hulka.

^c KM-meetodit kasutati kahepoolse 95% usaldusvahemiku saamiseks.

⁺ Pooleliolev.

Mediaanaeg ravivastuseni (täielik või osaline ravivastus) oli 1,0 kuud (vahemik 0,7...8,9 kuud). Mediaanaeg täieliku ravivastuseni oli 1,0 kuud (vahemik 0,8...12,5 kuud). Ravivastuse kestus oli pikem patsientidel, kes saavutasid täieliku ravivastuse, võrreldes patsientidega, kelle parim ravivastus oli osaline ravivastus.

Uuringus TRANSCEND said ravi ja olid efektiivsuse suhtes hinnatavad kuus sekundaarse KNS-i lümfoomiga patsienti. Neist kuuest patsiendist kolm saavutasid täieliku ravivastuse; kaks patsienti kolmest saavutas 23-kuulise kestva remissiooni, mis püsis ka uuringus osalemise lõpetamise ajal. Sekundaarse KNS-i lümfoomiga patsientidel oli ohutusprofiil kooskõlas üldpopulatsioonil täheldatuga.

Efektiivsusanalüüsi kogumis olid üldise elulemusmäära tulemused PMBCL-i ja FL3B korral vastavalt 79% (11/14 patsiendist) ja 100% (4/4 patsiendist). Täieliku ravivastuse määrad olid PMBCL-i korral 50% ja FL3B korral 100%. Ohutusprofiil oli neil alatüüpidel ühesugune.

Efektiivsusanalüüsi kogumis olid üldise ravivastuse määra tulemused varasemast indolentsest follikulaarsest lümfoomist (FL), marginaaltooni lümfoomist (MZL), kroonilisest lümfootsüüt leukeemiast/väikerakklümfoomist (CLL/SLL) ja Waldenströmi makroglobulineemiast (WM) transformeerunud (t) DLBCL korral vastavalt 86% (38/44 patsiendist), 43% (3/7 patsiendist), 50% (2/4 patsiendist) ja 50% (1/2 patsiendist). Täieliku ravivastuse määrad olid 61,4% tFL-i, 29% tMZL-i, 25% tCLL/SLL-i (Richteri sündroom) ja 0% WM-i korral. Ohutusprofiil oli neil alatüüpidel ühesugune. Kestvat remissiooni (s.t DOR $\geq$ 12 kuud) täheldati tFL-iga ja tMZL-iga patsientidel, kuid väga piiratud kogemuse kohaselt patsientidega, kellel on tCLL/SLL (4 patsienti) ja tWM (2 patsienti), oli maksimaalne DOR vastavalt 2 ja 5,3 kuud. Ohutusprofiil oli neil alatüüpidel ühesugune.

Breyanzi kliinilistes uuringutes olid 229-st patsiendist uuringus TRANSCEND 89 (39%) 65-aastased või vanemad ja 19 (8%) 75-aastased või vanemad. Breyanzi ohutus ja efektiivsus oli neil ja noorematel patsientidel sarnane.

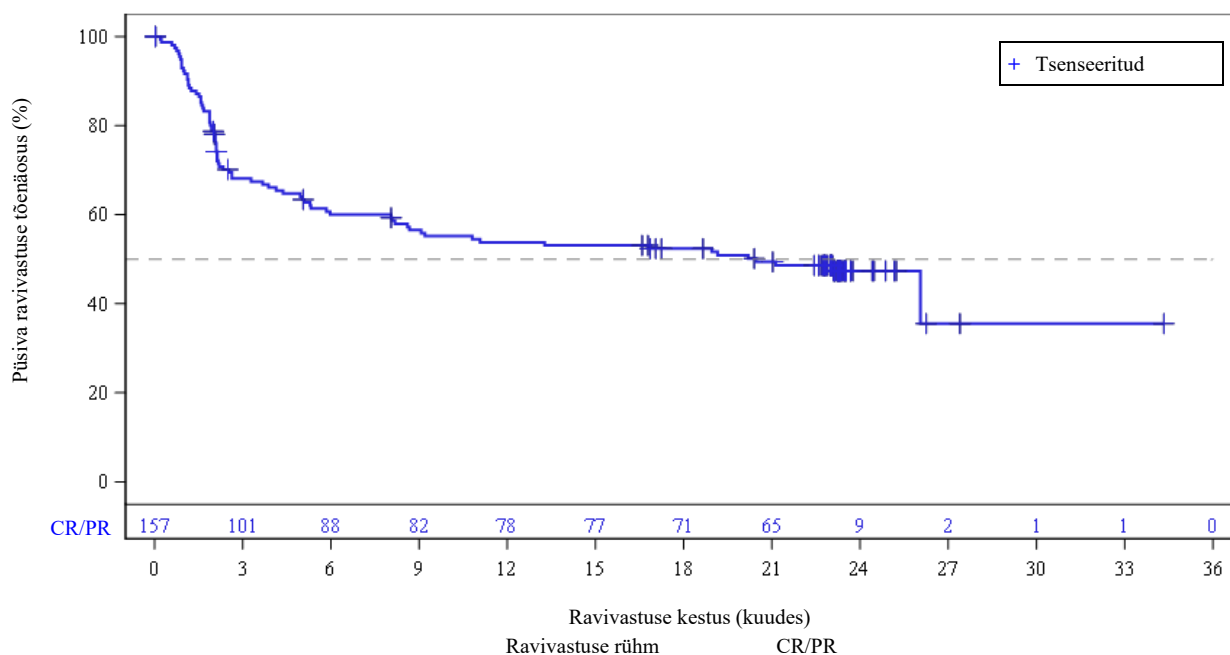
Eelnevat CD19 vastu suunatud ravi oli saanud 11 patsienti ning nende efektiivsus- ja ohutustulemused olid samasugused kui üldpopulatsioonis. Kõigil patsientidel oli enne Breyanzi infusiooni CD19 avaldunud.

Breyanzi kasutamise kogemus on piiratud patsientidel, kellel enne afereesi (4 patsienti) ja enne allogeenset luuüdi tüvirakkude siirdamist (8 patsienti) oli üldseisund ECOG järgi 2.

Enamik Breyanziga ravitud 229 patsiendist (n = 209) said Breyanzit soovitatavas CD4 : CD8 suhtevahemikus, mis on 0,8...1,2. Breyanzi kasutamise kogemus teistsuguse CD4 : CD8 suhtevahemikuga on piiratud (n = 19 suurem kui 1,2; n = 1 vähem kui 0,8), mistõttu ei ole selles alarühmas tõlgendamiseks piisavalt andmeid.

Täieliku ravivastuse saavutanud 115-st patsiendist 82-l (71%) kestis remissioon vähemalt 6 kuud ja 74-l (64%) kestis remissioon vähemalt 12 kuud.

Joonis 2. Ravivastuse kestus ravivastusega patsientidel IRC hinnangul parima üldise ravivastuse järgi, TRANSCEND, efektiivsusanalüüsi kogum



CR = täielik ravivastus; PR = osaline ravivastus.

Pärast vähivastase ravi alustamist tekkinud surmad arvestati tüsistuste hulka.

Üksteist osalejat, kellel oli anamneesis B- või C-hepatiit, raviti Breyanziga ilma, et hepatiit oleks reaktiveerunud, samal ajal said patsiendid kliiniliste juhiste järgi supressiivset viirusevastast ravi (vt lõik 4.4).

TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD on pooleliolev ühe ravirühmaga mitmekeskuseline II faasi uuring. Selle 1. kohordi eesmärk on saada Breyanziga Euroopas kliiniline kogemus täiskasvanute ravis, kellel on WHO 2016. aasta klassifikatsiooni järgi 3L+ B-suurrakkklümfoom, määratletud kui R/R DLBCL (DLBCL TTta [*de novo*], transformeerunud FL), kõrge maliigsusega B-rakkklümfoom (MYC ja BCL2 ja/või BCL6 ümberpaiknemistega DLBCL-i histoloogilises uuringus) ja FL3B. Eelnevat CD19 vastu suunatud ravi saanud patsiendid jäeti uuringust välja. Raveelsed demograafilised ja haigusega seotud näitajad vt tabel 8.

Tabel 8. Raveelsed demograafilised ja haigusega seotud näitajad uuringus TRANSCEND WORLD (1. kohort)

Näitaja	Kõik leukaferesitud (N = 45)	Breyanziga ravitud (N = 36)
Mediaanvanus, aastad (vahemik)	64,0 (26; 73)	61,5 (26,0; 72,0)
≥ 65 aastat, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 aastat, n (%)	0	0
Sugu, n (%)		
Mees	30 (66,7)	25 (69,4)
Naine	15 (33,3)	11 (30,6)
Varasem vereloome tüvirakkude siirdamine (HSCT), n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
Autoloogne HSCT	14 (31,1)	12 (33,3)
Allogeenne HSCT	0	0

Näitaja	Kõik leukaferesitid (N = 45)	Breanziga ravitud (N = 36)
Üldseisund ECOG järgi (sõelumisel)		
ECOG 0, n (%)	26 (57,8)	19 (52,8)
ECOG 1, n (%)	18 (40,0)	16 (44,4)
ECOG 2, n (%)	1 (2,2)	1 (2,8)
Haiguse histoloogiline alatüüp, n (%)		
DLBCL, TTta	36 (80,0)	31 (86,1)
Kõrge maliigsusega B-rakkümfoom ^a	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Kemorefraktaarne ^b , n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
Refraktaarne ^c , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Retsidiveerunud ^d , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^a MYC ja BCL2 ja/või BCL6 ümberpaiknemised DLBCL-i histoloogilises uuringus.

^b Kemorefraktaarne on määratletud kui stabiilne haigus või progresseeruv haigus pärast viimast keemiaravimeid sisaldavat raviskeemi või retsidiivi teke < 12 kuud pärast autoloogset tüvirakkude siirdamist.

^c Seisund loeti refraktaarseks, kui patsiendil tekkis viimasele eelnevale ravile vähem kui täielik ravivastus (CR).

^d Seisund loeti retsidiveerunuks, kui patsient saavutas viimasele eelnevale ravile täieliku ravivastuse.

Lõpliku analüüsi ajaks oli 1. kohordis leukaferesitid 45 patsienti ja Breanziga ravitud 36 patsienti, järelkontrolliperioodi mediaanaeg oli 15,8 kuud. Mediaanaeg leukaferesist kuni ravimi kättesaamiseni oli 29 päeva (vahemik 24...38 päeva). Breanziga ravitud rühmas oli üldine ravivastuse määr 61,1% (95% CI: 43,5...76,9) ja täieliku ravivastuse määr 33,3% (95% CI: 18,6...51,0). Haiguskoormus ja ravieelsed demograafilised näitajad viitasid kaugelearenenud, agressiivse haiguse tunnustele. Breanzi ohutusprofiil oli üldises ohutuse koondpopulatsioonis ühesugune. Lisokabtageenmaraleutseeliga seotud kõrvaltoimed vt lõik 4.8.

Uuring TRANSCEND-FL

Breanzi efektiivsust ja ohutust hinnati avatud mitmekeskuselises ühe ravirühmaga II faasi uuringus (TRANSCEND-FL) retsidiveerunud või refraktaarse I, II või IIIA staadiumi FL-iga täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enam eelnevat süsteemset ravikuuri. Uuringusse kaasati patsiendid, kelle ECOG sooritusvõime skoor oli ≤ 1 . Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli kreatiniini kliirens alla 30 ml/min,alaniini aminotransferaas > 5 korda üle normivahemiku ülempiiri või vasaku vatsakese väljutusfraktsioon $\leq 40\%$. Läviväärtusi vererakkude arvu suhtes ei olnud eelnevalt kehtestatud; patsient oli uuringuga liitumiseks sobiv, kui tema luuüdi funktsioon oli uurija hinnangul lümfotsüüte vähendava keemiaravi saamiseks adekvaatne.

Ravi koosnes lümfotsüüte vähendavast (*lymphodepleting*, LD) keemiaravist (fludarabiin 30 mg/m² ööpäevas ja tsüklofosfamiid 300 mg/m² ööpäevas 3 päeva jooksul), millele 2 kuni 7 päeva hiljem järgnes Breanzi. Breanzi annuse mediaan oli 100×10^6 CAR-positiivset elujõulist T-rakku (vahemik: 93,4...109,2 $\times 10^6$ CAR-positiivset elujõulist T-rakku).

Haiguse kontrolli all hoidmiseks oli afereesi ja lümfotsüütide depletsiooni vahelisel ajal lubatud vähivastane ravi (sildav ravi). Breanziga ravitud 107 patsiendist 44 (41%) said uuringuarsti äranägemisel haiguse kontrolli all hoidmiseks vähivastast ravi.

114 patsiendist, kellele tehti leukaferes, said 107 (93,8%) patsienti Breanzit ja 4 (3,5%) patsienti said mittevastavat ravimit. Kolm (2,7%) patsienti ei saanud Breanzit järgmistel põhjustel: 1 (0,9%) patsient kõrvaltoime tõttu, 1 (0,9%) patsient ei vastanud uuringu osalemise kriteeriumidele ja 1 (0,9%) patsient muudel põhjustel.

Efektiivsuse hindamiseks sobivate patsientide arv oli 103 (efektiivsusanalüüsi valim). Efektiivsuse hindamiseks ei sobinud 4 patsienti, kuna neil ei olnud enne uuringuravi algust PET-positiivset haigust või ei olnud IRC kinnitanud neil PET-positiivset haigust pärast haiguse kontrolli all hoidmiseks tehtud vähivastast ravi.

Mediaanaeg leukaferesist ravimi saadavuseni oli 29 päeva (vahemik 20...55 päeva) ja mediaanaeg leukaferesist infusioonini oli 50 päeva (vahemik 31...313 päeva).

Tabel 9. Ravieelsed demograafilised ja haigusega seotud näitajad uuringus TRANSCEND-FL

Näitaja	Kõik leukaferesistid (N = 114)	Breyanziga ravitud (N = 107)
Mediaanvanus, aastad (vahemik)	62,0 (23; 80)	62,0 (23; 80)
≥ 65 kuni < 75 aastat, n (%)	36 (31,6)	32 (29,9)
≥ 75 aastat, n (%)	10 (8,8)	10 (9,3)
Meessoost, n (%)	72 (63,2)	66 (61,7)
Varasem HSCT, n (%)		
Autoloogne HSCT	34 (29,8)	33 (30,8)
Kõrge FLIPI skoor (3...5), n (%)	66 (57,9)	61 (57,0)
III...IV staadiumi haigus sõelumisel, n (%)	102 (89,4)	95 (88,7)
Üldseisund ECOG järgi (sõelumisel)		
ECOG 0, n (%)	68 (59,6)	65 (60,7)
ECOG 1, n (%)	46 (40,4)	42 (39,3)
Kahele ravimile refraktaarne, n (%)	74 (64,9)	69 (64,5)
Haiguse progressioon 24 kuu jooksul pärast esmavalikuravi CD20-vastase ravimi ja alküüljaga, n (%)		
Jah	63 (55,3)	58 (54,2)
Ei	50 (43,9)	48 (44,9)
Mittehinnatav	1 (0,9)	1 (0,9)
Varasemate süsteemsete ravide arvu mediaan (vahemik)	3 (2; 10)	3 (2; 10)

Efektiivsust hinnati üldise ravivastuse määra (*overall response rate*, ORR) alusel, mis määratleti kui parim üldine ravivastus (*best overall response*, BOR) IRC hinnatud täielikest (*complete response*, CR) või osalistest ravivastustest (*partial response*, PR) Breyanzi infusioonile (tabel 10). Uuringuaegse järelkontrolli mediaanaeg oli 30,0 kuud (vahemik 0,3...39,6 kuud).

Mediaanaeg esimese ravivastuseni (täielik või osaline ravivastus) ja mediaanaeg esimese täieliku ravivastuseni oli 0,95 kuud (vahemik 0,6...3,3 kuud).

Tabel 10. Uuring TRANSCEND-FL: ravivastuse määr ja ravivastuse kestus (IRC hinnang)

	Kõik leukaferesistid (N = 114)	Efektiivsusanalüüsi valim (N = 103)
Üldine ravivastuse määr ^a , n (%) [95% CI] ^b	106 (93,0) [86,6; 96,9]	100 (97,1) [91,7; 99,4]
Täielik ravivastus, n (%) [95% CI] ^b	103 (90,4) [83,4; 95,1]	97 (94,2) [87,8; 97,8]
Osaline ravivastus, n (%) [95% CI] ^b	3 (2,6) [0,5; 7,5]	3 (2,9) [0,6; 8,3]
Ravivastuse kestus (DOR) (kuudes)		
Mediaan [95% CI] ^c	NR (30,85; NR)	NR (30,85; NR)
Vahemik	1,9; 35,0+	1,9; 35,0+
Jätkuva remissiooni määr ^d , % [95% CI]		
18. kuul	76,1 (66,7; 83,2)	75,7 (66,0; 83,0)

CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik; CR (*complete response*) = täielik ravivastus; NR (*not reached*) = ei saavutatud;

+ tähistab tsenseeritud väärtust.

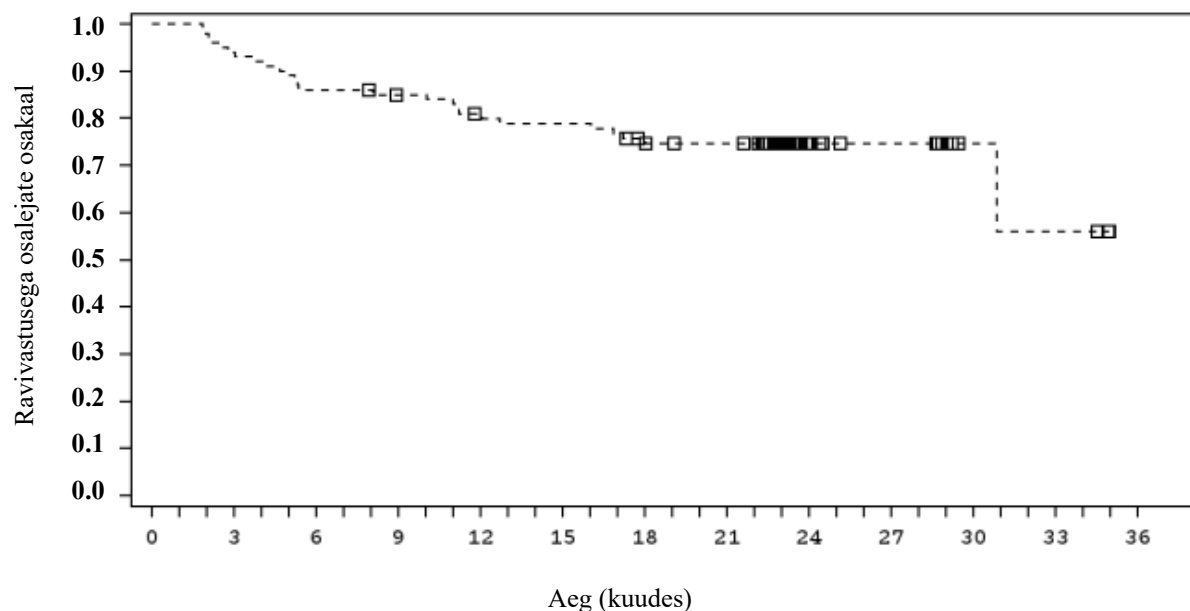
^a Lugano 2014. a kriteeriumite järgi, IRC hinnangul.

^b Clopperi ja Pearsoni meetodil leitud kahepoolne 95% usaldusvahemik.

^c Mediaan, Q1 ja Q3 leitakse KM-i hinnangufunktsiooni abil.

^d Põhineb ravivastuse kestuse KM-i hinnangul.

Joonis 3. Ravivastuse kestus IRC hinnangul uuringu TRANSCEND-FL efektiivsusanalüüsi valimis



Riskipatsientide arv (tsenseeritud)

3L + 100 (0) 94 (0) 86 (0) 83 (2) 78 (1) 76 (0) 71 (2) 68 (2) 14 (54) 10 (4) 4 (6) 3 (0) 0 (3)

Uuring TRANSCEND, MCL-i kohort

Breyanzi efektiivsust ja ohutust hinnati avatud mitmekeskuselises ühe ravirühmaga uuringus (TRANSCEND, MCL-i kohort) täiskasvanud patsientidel, kellel oli retsidiveerunud või refraktaarne MCL ja kes olid varem saanud vähemalt 2 ravikuuri, sh Brutoni türosiinkinaasi (BTK) inhibiitorit, alküülijat ja CD20-vastast ravimit. Uuringusse kaasatud patsiendid olid üldseisundiga ECOG järgi ≤ 2 , läbinud eelneva autoloogse ja/või allogeense HSCT ja neil oli sekundaarne KNS-i lümfoom. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli kreatiniini kliirens ≤ 30 ml/min,alaniini aminotransferaas > 5 korda üle normivahemiku ülempiiri või vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) $< 40\%$. Läviväärtusi vererakkude arvu suhtes ei olnud eelnevalt kehtestatud; patsient oli uuringuga liitumiseks sobiv, kui tema luuüdi funktsioon oli uurija hinnangul lümfootsüüte vähendava keemiaravi saamiseks adekvaatne.

Ravi koosnes LD-keemiaravist (fludarabiin 30 mg/m^2 ööpäevas ja tsüklofosfamiid 300 mg/m^2 ööpäevas 3 päeva jooksul), millele 2 kuni 7 päeva hiljem järgnes Breyanzi.

Haiguse kontrolli all hoidmiseks oli afereesi ja lümfootsüütide depletsiooni vahelisel ajal lubatud vähivastane ravi (sildav ravi). Breyanziga ravitud 88 patsiendist 58 (65,9%) said uuringuarsti äranägemisel haiguse kontrolli all hoidmiseks vähivastast ravi.

104-st leukaferesi saanud patsiendist 88 (84,6%) said Breyanzit, Breyanzi mediaanannus oli $99,5 \times 10^6$ CAR-positiivset elujõulist T-rakku (vahemik: $46 \dots 103 \times 10^6$ CAR-positiivset elujõulist T-rakku). Neli (3,8%) patsienti said mittevastavat ravimit. 12 (11,5%) patsienti ei saanud Breyanzit järgmistel põhjustel: 8 (7,6%) patsienti surma tõttu, 1 (0,9%) patsient ei vastanud uuringu osalemise kriteeriumidele ja 3 (2,8%) patsienti muudel põhjustel.

88-st Breyanzit saanud patsiendist 81 olid efektiivsuse hindamiseks sobivad ja said varem vähemalt 2 süsteemse ravi kuuri, sealhulgas BTK inhibiitorit, ning nad kaasati efektiivsuse hindamise valimisse: viis patsienti ei olnud efektiivsuse hindamiseks sobivad, kuna neil ei olnud enne uuringuravi algust

PET-positiivset haigust või ei olnud IRC neil kinnitanud PET-positiivset haigust pärast haiguse kontrolli all hoidmiseks tehtud vähivastast ravi. 1 patsient ei saanud varem vähemalt 2 süsteemse ravi kuuri ja BTK inhibiitorit ning 1 patsient ei saanud varem BTK inhibiitorit. Mediaanaeg leukaferesist kuni ravimi kättesaamiseni oli 24,5 päeva (vahemik 17...80 päeva). Lisaks oli mediaanaeg leukaferesist kuni infusioonini 39 päeva (vahemik 28...489 päeva).

Tabel 11. Ravieelsed demograafilised ja haigusega seotud näitajad uuringu TRANSCEND MCL-kohordis

Näitaja	Kõik leukaferesistid (N = 104)	Breyanziga ravitud (N = 88)
Mediaanvanus, aastad (vahemik)	68,0 (36; 86)	68,5 (36; 86)
≥ 65 aastat, n (%)	71 (68,3)	64 (72,7)
≥ 75 aastat, n (%)	22 (21,2)	18 (20,5)
Sugu, n (%)		
Mees	81 (77,9)	67 (76,1)
Naine	23 (22,1)	21 (23,9)
Varasem HSCT, n (%)		
Autoloogne HSCT	33 (31,7)	26 (29,5)
Allogeenne HSCT	8 (7,7)	6 (6,8)
Üldseisund ECOG järgi (sõelumisel)		
ECOG 0, n (%)	56 (53,8)	48 (54,5)
ECOG 1, n (%)	47 (45,2)	40 (45,5)
ECOG 2, n (%)	1 (1,0)	0
Kõrge riski näitajad, n (%)		
Ki67 proliferatsiooni fraktsioon ≥ 30%	82 (78,8)	66 (75,0)
TP53 mutatsioon	25 (24,0)	20 (22,7)
Blastoidne morfoloogia	30 (28,8)	27 (30,7)
Kompleksne kariotüüp	30 (28,8)	26 (29,5)
Sekundaarne KNS-i lümfoom Breyanzi infusiooni ajal, n (%)	7 (6,7)	7 (8,0)
Varasemate süsteemsete ravide arvu mediaan (vahemik)	3 (1; 11)	3 (1; 11)
Viimasele ravile refraktaarne või pärast seda retsidiveerunud, n (%)		
Refraktaarne ^a	70 (67,3)	58 (65,9)
Retsidiveerunud ^b	34 (32,7)	30 (34,1)

^a Seisund loeti refraktaarseks, kui patsiendil tekkis viimasele eelnevale ravile vähem kui täielik ravivastus (CR).

^b Seisund loeti retsidiveerunuks, kui patsient saavutas viimasele eelnevale ravile täieliku ravivastuse.

Efektiivsust hinnati üldise ravivastuse määra (*overall response rate*, ORR) alusel, mis määratleti kui parim üldine ravivastus (*best overall response*, BOR) IRC hinnatud täielikest (*complete response*, CR) või osalistest ravivastustest (*partial response*, PR) Breyanzi infusioonile (tabel 12). Uuringuaegse järelkontrolli mediaanaeg oli 19,5 kuud (vahemik 0,4...72 kuud).

81 efektiivsuse uuringusse kaasatud patsiendi seas oli esimese ravivastuse (CR või PR) ilmnemise mediaanaeg 0,95 kuud (vahemik: 0,7...3,0 kuud) ja esimese CR-i ilmnemise mediaanaeg 0,95 kuud (vahemik: 0,7...4,9 kuud). Ravivastuse kestus oli pikem patsientidel, kelle parim ravivastus oli CR, võrreldes patsientidega, kelle parim ravivastus oli PR.

Tabel 12. Uuring TRANSCEND, MCL-i kohort: ravivastuse määr ja ravivastuse kestus (IRC hinnang)

	Kõik leukaferesitid (N = 104)	Efektiivsusanalüüsi valim (N = 81)
Üldine ravivastuse määr^a, n (%) [95% CI]	73 (70,2) [60,4; 78,8]	67 (82,7) [72,7; 90,2]
Täielik ravivastus, n (%) [95% CI] ^b	64 (61,5) [51,5; 70,9]	58 (71,6) [60,5; 81,1]
Osaline ravivastus, n (%) [95% CI] ^b	9 (8,7) [4,0; 15,8]	9 (11,1) [5,2; 20,0]
Ravivastusega osalejate arv Ravivastuse kestus (DOR) (kuudes)		
Mediaan [95% CI] ^c	15,2 [7,0; 24,0]	11,5 [6,2; 24,0]
Vahemik	0,0+; 24,0	0,0+; 24,0
Jätkuva remissiooni määr ^d , % [95% CI]		
24. kuul	44,8 (32,9; 55,9)	41,2 (29,2; 52,9)
DOR-i järelkontroll mediaankestus (kuudes)		
Mediaan [95% CI]	23,0 [22,8; 23,1]	22,9 [22,8; 23,0]
Vahemik	0,0+; 24,0	0,0+; 24,0

CI (*confidence interval*) = usaldusvahemik; CR (*complete response*) = täielik ravivastus; NR (*not reached*) = ei saavutatud; + tähistab tsenseeritud väärtust.

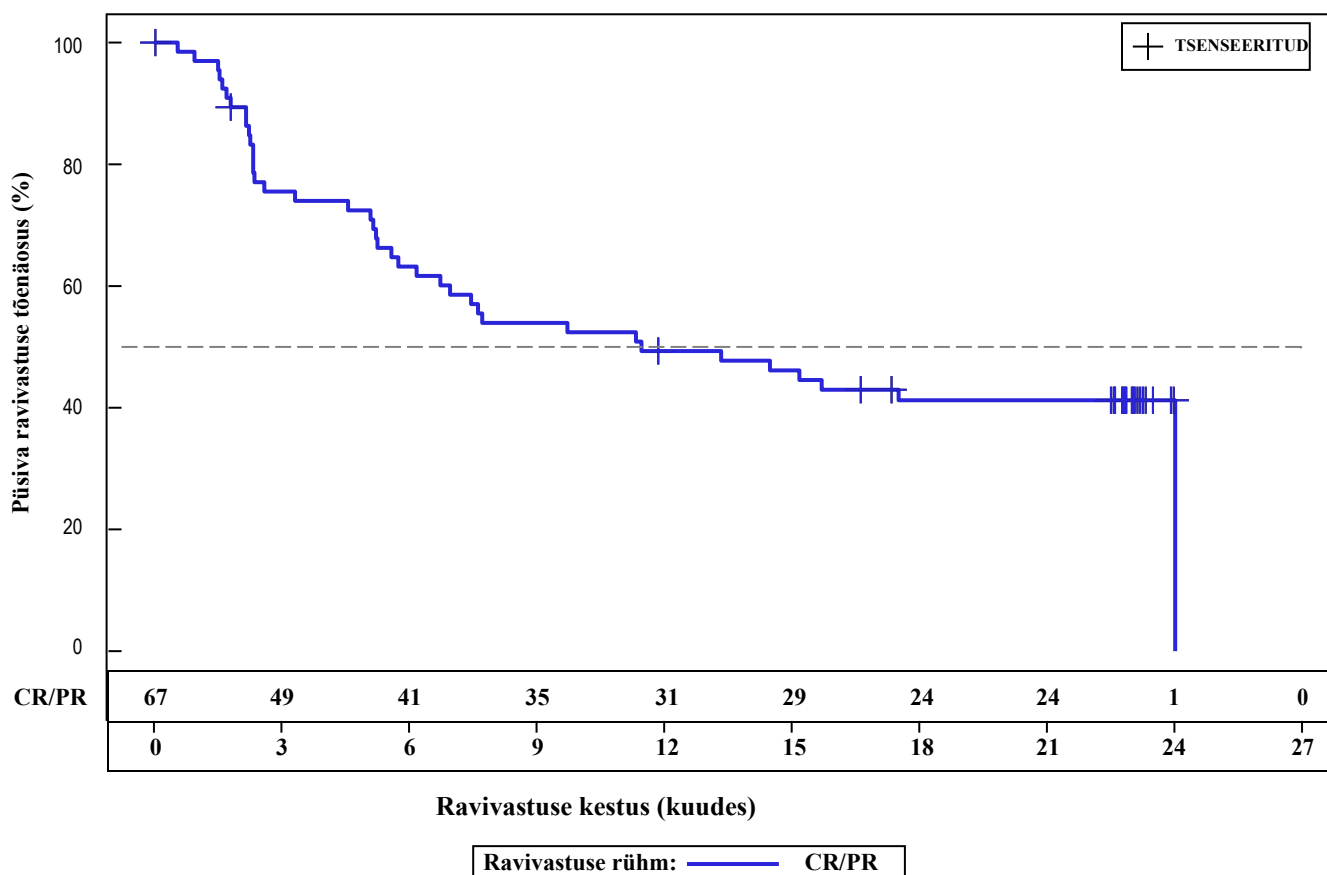
^a Lugano 2014. a kriteeriumite järgi, hinnatuna IRC poolt.

^b Clopperi ja Pearsoni meetodil leitud kahepoolne 95% usaldusvahemik.

^c Mediaan, Q1 ja Q3 leitakse KM-i hinnangufunktsiooni abil.

^d Põhineb ravivastuse kestuse KM-i hinnangul.

Joonis 4. Ravivastuse kestus IRC hinnangul uuringu TRANSCEND MCL-i kohordi efektiivsusanalüüsi valimis



CR = täielik ravivastus; PR = osaline ravivastus.

Pärast vähivastase ravi alustamist tekkinud PD/surmad arvestati tüsistuste hulka.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Breyanzi uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta B-küpserakuliste kasvajaate korral (lastel kasutamise teave: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast Breyanzi infusiooni toimus esialgne ekspansioon, millele järgnes bieksponentsiaalne vähenemine.

LBCL

Uuringu TRANSCEND LBCL-i kohordis saabus patsientidel, kes said LBCL-i raviks varem kaks või rohkem ravikuuri, maksimaalse ekspansiooni mediaanaeg perifeerses veres 11 päeva pärast esimest infusiooni. Breyanzi püsis perifeerses veres kuni 2 aastat.

Patsientide seas, kes said LBCL-i raviks (TRANSFORM) varem ühe ravikuuri, oli C_{max} -i mediaanväärtus ravivastusega patsientidel ($N = 76$) ja ravivastuseta patsientidel ($N = 7$) vastavalt 33 285 ja 95 618 koopiat/mcg. Keskmine $AUC_{0-28p\ddot{a}eva}$ oli ravivastusega patsientidel ja ravivastuseta patsientidel vastavalt 268 887 ja 733 406 päeva*koopiat/mcg.

Uuringus TRANSCEND oli ravivastusega patsientidel ($N = 150$) 2,85 korda suurem C_{max} -i mediaanväärtus kui ravivastuseta patsientidel ($N = 45$) (33 766,0 vs. 11 846,0 koopiat/mcg). Ravivastusega patsientidel oli 2,22 korda suurem $AUC_{0-28p\ddot{a}eva}$ mediaanväärtus kui ravivastuseta patsientidel (257 769,0 vs. 116 237,3 päeva*koopiat/mcg).

Uuringus TRANSCEND olid alla 65 aasta vanustel patsientidel ($N = 145$) $C_{\max}$ -i ja $AUC_{0-28\text{päeva}}$ mediaanväärtused vastavalt 2,93 korda ja 2,35 korda suuremad kui ≥ 65 aasta vanustel ($N = 102$, sh 77 patsienti vanuses 65...74 aastat, 24 vanuses 75...84 aastat ja 1 vanuses > 85 aastat). Soo ja kehakaalu ning $C_{\max}$ -i ja $AUC_{0-28\text{päeva}}$ vahel selget seost ei leitud.

FL

Uuringus TRANSCEND-FL saabus patsientidel, kes said FL-i raviks varem kaks või rohkem ravikuuri, maksimaalse ekspansiooni mediaanaeg perifeerses veres 10 päeva pärast esimest infusiooni. Breyanzi püsis perifeerses veres kuni 3 aastat.

Patsientide seas, kes said FL-i raviks Breyanzit (TRANSCEND-FL), oli $C_{\max}$ -i väärtuse mediaan ravivastusega patsientidel ($N = 100$) ja ravivastuseta patsientidel ($N = 2$) vastavalt 31 336 ja 15 568 koopiat/ μg . $AUC_{0-28\text{ päeva}}$ mediaan oli ravivastusega patsientidel ($N = 96$) ja ravivastuseta patsientidel ($N = 2$) vastavalt 245 730 ja 161 935 päeva*koopiat/ μg .

MCL

Uuringu TRANSCEND MCL-i kohordis saabus patsientidel, kes said MCL-i raviks varem kaks või rohkem ravikuuri, maksimaalse ekspansiooni mediaanaeg perifeerses veres 10 päeva pärast esimest infusiooni. Breyanzi püsis perifeerses veres kuni 2 aastat.

Patsientide seas, kes said MCL-i raviks Breyanzit (TRANSCEND, MCL-i kohort), oli $C_{\max}$ -i väärtuse mediaan ravivastusega patsientidel ($N = 67$) ja ravivastuseta patsientidel ($N = 8$) vastavalt 31 631 ja 12 444 koopiat/ μg . $AUC_{0-28\text{ päeva}}$ mediaan oli ravivastusega patsientidel ($N = 67$) ja ravivastuseta patsientidel ($N = 8$) vastavalt 309 578 ja 142 462 päeva*koopiat/ μg .

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Genotoksilisuse katseid ja kartsinogeensuse uuringuid ei tehtud.

Tervete doonorite ja patsientide *in vitro* ekspansiooniuuringud ei näidanud transformatsiooni ja/või immortalisatsiooni tõendeid ega eelistatud integreerumist Breyanzi T-rakkudes huvipakkuvate geenide läheduses.

Arvestades ravimi olemust, ei tehtud fertiilsuse, reproduktsiooni ja arengu mittekliinilisi uuringuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Cryostor CS10
Naatriumkloriid
Naatriumglükonaat
Naatriumatsetaatrihüdraat
Kaaliumkloriid
Magneesiumkloriid
Inimalbumiin
N-atsetüül-DL-trüptofaan
Kaprüülhape
Süstevesi

6.2 Kokkusobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal säilitamisel vedela lämmastiku aurufaasis

13 kuud.

Pärast sulatamist

Preparaat tuleb manustada kohe pärast sulatamist. Kasutusaegsed säilitusajad ja -tingimused ei tohi ületada 2 tundi toatemperatuuril (15...25 °C).

Mitte uuesti külmutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Breyanzit tuleb säilitada ja transportida külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis (≤ -130 °C) ja see peab jääma külmutatuks hetkeni, kuni patsient on raviks valmis. See tagab patsiendile elujõuliste rakkude manustamine. Sulatatud ravimit ei tohi uuesti külmutada.

Säilitamistingimusi pärast ravimpreparaadi sulatamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Breyanzi tarnitakse krüosäilitusviaalides, mis on valmistatud tsüklilisest olefiinkopolümeerist. Iga 5 ml viaal sisaldab 4,6 ml rakkude dispersiooni.

CAR-positiivsed elujõulised T-rakud (CD8-positiivne rakukomponent või CD4-positiivne rakukomponent) on pakendatud eraldi karpidesse, mis sisaldavad kuni 4 viaali igat komponenti, sõltuvalt CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude kontsentratsioonist krüosäilitatud ravimis.

CD8-positiivsete rakukomponentide ja CD4-positiivsete rakukomponentide karbid on ühes väliskarbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

- Breyanzit tuleb hoonesiseselt transportida purunemis- ja lekkimiskindlates suletud konteinerites.
- Ravim sisaldab inimvererakke. Breyanzit käsitsevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitseriietust ja kaitseprille), et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekandumist.

Manustamiseelne ettevalmistus

Enne viaalide sulatamist

- Kontrollige, et patsiendi isik vastaks saatepakendil olevale patsiendituvastusteabele.
- Breyanzi sisaldab elujõulisi CAR-positiivseid T-rakke ja koosneb eraldi CD8-positiivsete ja CD4-positiivsete rakkude koostisosast; kummagi rakukomponenti kohta on kaasas eraldi infusioonisertifikaat. Lugege infusioonisertifikaadist (kinnitatud saatepakendi sisepinnale), mitut süstalt on vaja kasutada ning millises mahus tuleb CD8-positiivseid ja CD4-positiivseid rakukomponente manustada (süstlaetiketid on infusioonisertifikaadiga kaasas).
- Kinnitage eelnevalt infusiooniks määratud aeg ja ajastage Breyanzi sulatamise algus nii, et see oleks infusiooniks olemas siis, kui patsient valmis on.

Märkus. Kui CAR-positiivsed elujõulised T-rakud (CD8-positiivsete ja CD4-positiivsete rakkude komponendid) on sügavkülmkambrist välja võetud, tuleb sulatamine lõpetada ja rakud üle kanda 2 tunni jooksul.

Viaalide sulatamine

- Kontrollige, et patsiendi isik vastaks väliskarbil ja infusioonisertifikaadil olevale patsiendituvastusteabele.
- Võtke CD8-positiivsete rakkude karp ja CD4-positiivsete rakkude karp väliskarbist välja.
- Avage kõik sisekarbid ja kontrollige viaali/viaale visuaalselt kahjustuste suhtes. Kui viaalid on kahjustatud, võtke ühendust tootjaga.
- Võtke viaalid ettevaatlikult karpidest välja, asetage need kaitsvale aluspadjale ja laske toatemperatuuril üles sulada. Sulatage kõik viaalid korraga. **Jälgige, et hoiaksite CD8-positiivseid ja CD4-positiivseid rakukomponente eraldi.**

Annuse ettevalmistamine

- Olenevalt CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude kontsentratsioonist komponentides, võib täisannuse saamiseks vaja minna rohkem kui ühte viaali nii CD8-positiivset kui ka CD4-positiivset rakukomponenti. Iga vajamineva CD8-positiivse või CD4-positiivse rakukomponendi viaali kohta peab valmis panema eraldi süstla.

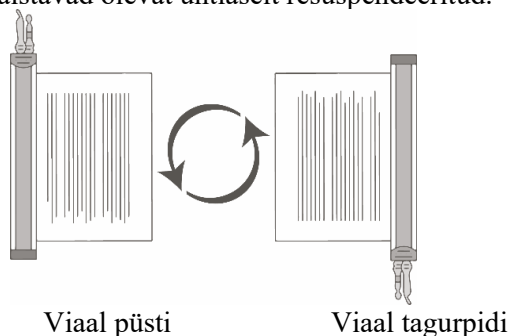
Märkus. Kummagi komponendi süstlasestõmmatav ja infundeeritav maht võib olla erinev.

- Üks 5 ml viaal sisaldab väljatõmmatavas kogumahus 4,6 ml CD8-positiivse või CD4-positiivse rakukomponendi T-rakke. Iga komponendi infusioonisertifikaadil on näidatud igasse süstlasse tõmmatav rakkude maht (ml). Kasutage kindlaksmääratud mahu väljatõmbamiseks igast viaalist väikseimat vajalikku (1 ml kuni 5 ml) *Luer-lock*-otsaga süstalt. 5 ml süstalt ei tohi kasutada väiksema kui 3 ml mahu süstlasestõmbamiseks.
- **Esimesena valmistage ette CD8-positiivse rakukomponendi süstal/süstlad.** Kontrollige, et CD8-positiivse rakukomponendi süstla etiketil olev patsiendituvastusteave vastaks CD8-positiivse rakukomponendi viaali etiketil olevale patsiendituvastusteabele. Kinnitage CD8-positiivse rakukomponendi süstlaetiketid süstlale/süstaldele enne, kui vajaliku mahu süstlasse/süstaldesse tõmbate.
- Korrake samu toiminguid CD4-positiivse rakukomponendiga.

Märkus. Tähtis on veenduda, et iga rakukomponendi maht vastaks vastavas infusioonisertifikaadis näidatud mahule.

Rakkude vajaliku mahu tõmbamine igast viaalist eraldi süstlasse peab toimuma järgmise juhendi järgi.

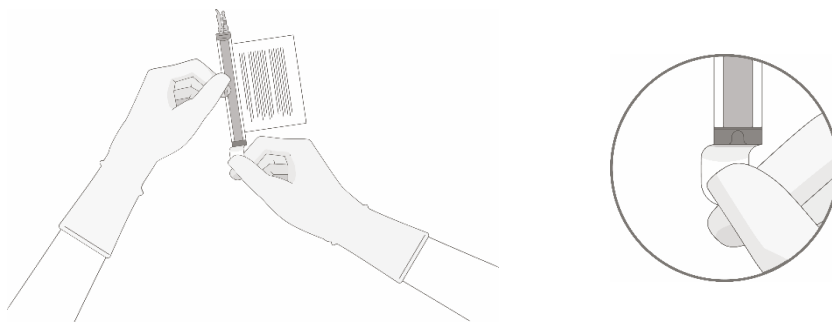
1. Hoidke sulatatud viaali/viaale püsti ja keerake viaali/viaale rakupreparaadi segamiseks õrnalt tagurpidi. Kui märkate klompe, jätkake viaali(de) tagurpidi keeramist seni, kuni klombid on disperseerunud ja rakud paistavad olevat ühtlaselt resuspendeeritud.



2. Kontrollige viaali/viaale visuaalselt kahjustuste ja lekete suhtes. Ärge kasutage viaali, kui see on kahjustatud või kui klombid ei disperseeru; võtke ühendust tootjaga. Vedelik viaalides peab olema kergelt läbipaistmatu kuni läbipaistmatu, värvitu kuni kollane või pruunikaskollane.

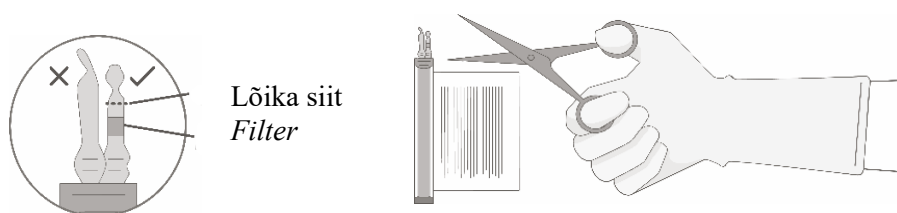
3. Tõmmake viaali põhjalt ära polüalumiiniumist kate (kui see on olemas) ja pühkige membraani alkoholilapikesega. Enne jätkamist laske membraanil õhu käes kuivada.

MÄRKUS. Polüalumiiniumist katte puudumine ei mõjuta viaali steriilsust.



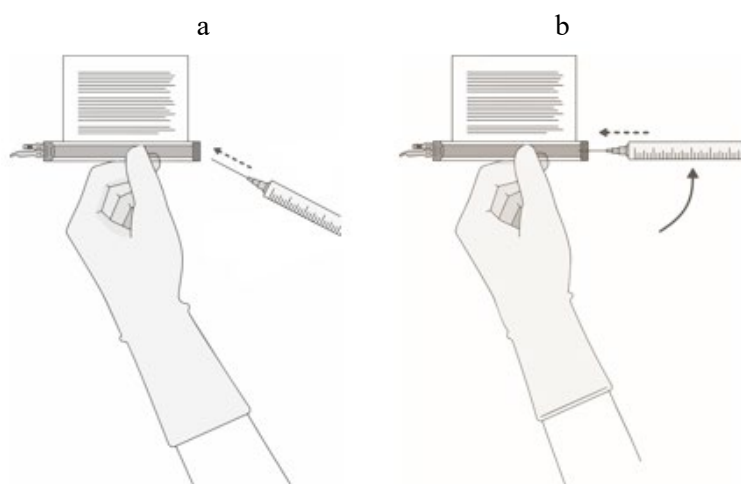
4. Hoides viaali/viaale püsti, lõigake viaali õhufiltri avamiseks täpselt filtri kohalt läbi viaali otsas olev hermeetiline voolik.

MÄRKUS. Pange tähele, et valite õige, filtriga vooliku. Lõigake läbi AINULT filtriga voolik.

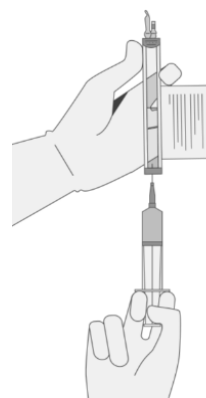


5. Hoidke 20 G ja 1...1 ½ tolli pikkust nõela nii, et nõelaotsa ava oleks suunatud ravimivõtuava membraanist eemale.

- Ravimivõtuava membraani punkteerimiseks sisestage nõel membraani 45°...60° nurga all.
- Nõela viaali sisenemisel suurendage nõela nurka järk-järgult.



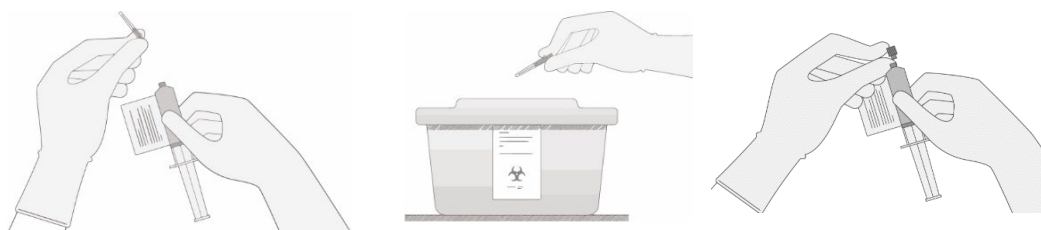
6. ILMA süstlasse õhku tõmbamata tõmmake ettenähtud annus (nagu on märgitud infusioonisertifikaadis) aeglaselt süstlasse.



7. Enne jätkamist kontrollige süstalt hoolikalt nähtavate osakeste suhtes. Kui märkate nähtavaid osakesi, võtke ühendust tootjaga.
8. Kontrollige, et CD8-positiivse/CD4-positiivse rakukomponendi maht vastaks infusioonisertifikaadis märgitud vastava komponendi mahule.

Kui maht on kontrollitud, keerake viaal ja süstal horisontaalsesse asendisse ning eemaldage süstal/nõel viaalist.

Võtke ettevaatlikult nõel süstalt ja korkige süstal.



9. Viaali lekkimise vältimiseks hoidke seda horisontaalses asendis ja pange tagasi karpi.
10. Kasutamata Breyanzi tuleb hävitada (vt lõik 6.6).

Manustamine

Lisateave manustamise kohta vt lõik 4.2.

- Enne ja pärast iga CD8-positiivse või CD4-positiivse komponendi manustamist loputage infusioonivoolikuid naatriumkloriidi 0,9% (9 mg/ml) intravenoosse süstelahusega.
- Esimesena manustage CD8-positiivne rakukomponent. Lähimat süsteava või Y-haru (lisaliini) kasutades manustatakse CD8-positiivse rakukomponendi kogumaht intravenoosselt infusioonikiirusega ligikaudu 0,5 ml/min.
- Kui CD8-positiivse rakukomponendi kogumaht manustamiseks on vaja kasutada rohkem kui ühte süstalt, manustage süstaldes olevad mahud järjest, ilma vahet pidamata (välja arvatud juhul, kui annusega viivitamiseks on kliiniline põhjus, nt infusioonireaktsioon). Kui CD8-positiivne rakukomponent on manustatud, loputage voolikuid naatriumkloriidi 0,9% (9 mg/ml) süstelahusega.
- Manustage CD4-positiivne rakukomponent kohe pärast CD8-positiivse rakukomponendi manustamise lõpetamist, järgides samu etappe ja infusioonikiirust nagu CD8-positiivse rakukomponendi korral. Pärast CD4-positiivse rakukomponendi manustamist loputage voolikuid naatriumkloriidi 0,9% (9 mg/ml) süstelahusega, kasutades piisavat kogust, et kogu voolik ja veenikanüül/-kateeter saaksid loputatud. Infusiooniaeg varieerub ja on tavaliselt vähem kui 15 minutit iga komponendi kohta.

Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

- Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu jäätmematerjalide käitlemise kohalikke nõudeid. Tööpinnad ja materjalid, mis võivad olla Breyanziga kokku puutunud, tuleb dekontamineerida sobiva desinfitseerimisvahendiga.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

- Kasutamata ravimpreparaat ja kõik materjalid, mis on Breyanziga kokku puutunud (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohhtlikud jäätmed kooskõlas inimpäritolu materjalide käitlemise kohalike nõuetega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1631/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. aprill 2022.

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogiliste toimeainete tootja nimi ja aadress

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

Celgene Corporation
556 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901
Ameerika Ühendriigid

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Põhielemendid

Totsilizumabi kättesaadavus ja uuringukeskuse kvalifitseerumine kontrollitud levitamiskeskuse kaudu

Müügiloa hoidja tagab, et Breyanzit väljastavad haiglad ja nendega seotud keskused kvalifitseeruvad vastavalt kokkulepitud kontrollitud levitamise programmele,

- tagades enne Breyanzi infusiooni kohapeal viivituseeta juurdepääsu totsilizumabile (1 annus patsiendi kohta). Samuti peavad raviasutuse jaoks olema kättesaadavad täiendavad totsilizumabi annused 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad raviasutuses olema tagatud totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks;
- patsiendi raviga seotud tervishoiutöötajad on läbinud koolitusprogrammi.

Koolitusprogramm

Enne Breyanzi turule toomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja riikliku pädeva asutusega kokku leppima õppematerjalide sisu ja formaadi.

Tervishoiutöötajate koolitusprogramm

Kõigile tervishoiutöötajatele, kellelt oodatakse Breyanzi väljakirjutamist, väljastamist ja manustamist, antakse tervishoiutöötaja juhend, mis sisaldab teavet:

- tsütokiinide vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete, sh immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi tuvastamise kohta;
- tsütokiinide vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete, sh immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi ravi kohta;
- tsütokiinide vabanemise sündroomi ja raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete, sh immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi adekvaatse jälgimise kohta;
- kogu asjakohase teabe patsientidele edastamise kohta;
- kuidas enne infusiooni tagada kohapeal viivituseeta juurdepääs totsilizumabile (1 annus patsiendi kohta). Raviasutuse jaoks peavad olema kättesaadavad täiendavad totsilizumabi annused 8 tunni jooksul pärast iga eelmist annust. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peavad raviasutuses olema tagatud totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks;
- T-rakulise sekundaarse pahaloomulise kasvaja risk;
- kontaktandmed kasvajaaproovi analüüsiks pärast T-rakulise päritoluga sekundaarse pahaloomulise kasvaja tekkimist;
- ohutuse ja efektiivsuse ja pikaajalise järelkontrolli uuringu ja sellises uuringus osalemise tähtsuse kohta;
- kõrvaltoimetest adekvaatse ja nõuetekohase teatamise tagamiseks;
- üksikasjalik juhend preparaadi sulatamiseks.

Patsiendi teavituskava

Kõigile Breyanzit saavatele patsientidele antakse patsiendikaart, mis sisaldab põhiteavet järgmise kohta:

- tsütokiinide vabanemise sündroomi ja Breyanziga seotud raskete neuroloogiliste kõrvaltoimete riskid;

- vajadus teatada viivitamatult oma raviarstile võimalikest tsütokiinide vabanemise sündroomi sümptomitest ja neuroloogilisest toksilisusest;
- vajadus jääda vähemalt 2 nädalaks pärast Breyanzi infusiooni Breyanzi manustamise koha lähedusse;
- vajadus patsiendikaarti kogu aeg kaasas kanda;
- meeldetuletus patsientidele näidata kõikidele tervishoiutöötajatele patsiendikaarti, sealhulgas erakorralise abi tingimustes, ning teade tervishoiutöötajatele, et patsient kasutab Breyanzit;
- väljad ravimi väljakirjutaja kontaktandmete ja partii numbri märkimiseks.

- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuring: Breyanzi pikaajalise ohutuse ja efektiivsuse edasiseks iseloomustamiseks selle heakskiidetud näidustuse korral viib müügiloa hoidja kokkulepitud uuringuplaani alusel läbi registriandmetel põhineva prospektiivse uuringu ja esitab selle tulemused.	Vahearuanded esitatakse vastavalt riskijuhtimiskavale. Lõpparuanne: 2043. aasta IV kvartal

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Breyanzi $1,1...70 \times 10^6$ rakku/ml / $1,1...70 \times 10^6$ rakku/ml, infusioonidispersioon
lisokabtageenmaraleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

CD19-vastast kimäärset antigeenireseptorit (CAR) kodeeriva lentiviirusvektoriga geneetiliselt muundatud autoloogsed inimese T-rakud, mis koosneb CD8+ ja CD4+ rakukomponendist, mõlemad komponendid tugevusega $1,1...70 \times 10^6$ CAR+ elujõulist T-rakku milliliitris.

Ravim sisaldab inimpäritolu rakke.

3. ABIAINED

Sisaldab ka: Cryostor CS10, naatriumkloriid, naatriumglükonaat, naatriumatsetaattrihiidraat, kaaliumkloriid, magneesiumkloriid, inimalbumiin, N-atsetüül-DL-trüptofaan, kaprüülhape, süstevesi.
Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

Sisaldab 1...4 viaali CD8+ rakukomponenti ja 1...4 viaali CD4+ rakukomponenti.
Sisaldus: 4,6 ml rakkude dispersiooni viaalis.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.

Mitte kiiritada.

MITTE kasutada leukotsüüte vähendavat filtrit.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte ja infusioonisertifikaati.

Enne infusiooni TUVASTAGE patsiendi isikusamasus.

Esimesena manustage CD8+ rakukomponent.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks

8. KÕLBLIKKUSAEG

	CD8+ rakukomponent	CD4+ rakukomponent
EXP		

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada ja transportida külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis ($\leq -130\text{ °C}$).
Mitte uuesti külmutada.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab inimvererakke.
Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1631/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID

Kontrollige patsiendi isikusamasust

SEC:

Eesnimi:

Perekonnanimi:

Sünnikuupäev:

JOIN:

Aph ID/DIN:

	CD8+ rakukomponent	CD4+ rakukomponent
Lot		

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND**

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)
--

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ei kohaldata.

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (CD8+ RAKUKOMPONENT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Breyanzi $1,1...70 \times 10^6$ rakku/ml / $1,1...70 \times 10^6$ rakku/ml, infusioonidispersioon
lisokabtageenmaraleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

CD19-vastast kimäärset antigeenireseptorit (CAR) kodeeriva lentiviirusvektoriga geneetiliselt muundatud autoloogsed inimese T-rakud

CD8+ rakukomponent

Viaal sisaldab $5,1...322 \times 10^6$ CAR+ elujõulist T-rakku 4,6 ml-s ($1,1...70 \times 10^6$ rakku/ml)

3. ABIAINED

Sisaldab ka: Cryostor CS10, naatriumkloriid, naatriumglükonaat, naatriumatsetaatrihüdraat, kaaliumkloriid, magneesiumkloriid, inimalbumiin, N-atsetüül-DL-trüptofaan, kaprüülhape, süstevesi. Lisateavet lugege väliskarbilt ja pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

1...4 viaali CAR+ elujõulisi T-rakke (**CD8+ rakukomponent**)

Sisaldus: 4,6 ml rakkude dispersiooni viaalis

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.

Mitte kiiritada.

MITTE kasutada leukotsüüte vähendavat filtrit.

Enne ravimi kasutamist lugege teavet väliskarbilt, infusioonisertifikaadist ja pakendi infolehest.

1. CD8+ manustada esimesena.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada ja transportida külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis ($\leq -130\text{ °C}$).
Mitte uuesti külmutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ravim sisaldab inimvererakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt
inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1631/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID

Kontrollige patsiendi isikusamasust
Eesnimi:
Perekonnanimi:
Sünnikuupäev:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ei kohaldata.

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP (CD4+ RAKUKOMPONENT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Breyanzi $1,1...70 \times 10^6$ rakku/ml / $1,1...70 \times 10^6$ rakku/ml, infusioonidispersioon
lisokabtageenmaraleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

CD19-vastast kimäärset antigeenireseptorit (CAR) kodeeriva lentiviirusvektoriga geneetiliselt muundatud autoloogsed inimese T-rakud

CD4+ rakukomponent

Viaal sisaldab $5,1...322 \times 10^6$ CAR+ elujõulist T-rakku 4,6 ml-s ($1,1...70 \times 10^6$ rakku/ml)

3. ABIAINED

Sisaldab ka: Cryostor CS10, naatriumkloriid, naatriumglükonaat, naatriumatsetaatrihüdraat, kaaliumkloriid, magneesiumkloriid, inimalbumiin, N-atsetüül-DL-trüptofaan, kaprüülhape, süstevesi. Lisateavet lugege väliskarbilt ja pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonidispersioon

1...4 viaali CAR+ elujõulisi T-rakke (**CD4+ rakukomponent**)

Sisaldus: 4,6 ml rakkude dispersiooni viaalis

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne.

Mitte kiiritada.

MITTE kasutada leukotsüüte vähendavat filtrit.

Enne ravimi kasutamist lugege teavet väliskarbilt, infusioonisertifikaadist ja pakendi infolehest.

2. CD4+ manustada teisena.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Ainult autoloogseks kasutamiseks

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada ja transportida külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis ($\leq -130\text{ °C}$).
Mitte uuesti külmutada.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ravim sisaldab inimvererakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt
inimpäritolu jäätmete käitlemise kohalikele nõuetele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1631/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID

Kontrollige patsiendi isikusamasust
Eesnimi:
Perekonnanimi:
Sünnikuupäev:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD
--

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT (CD8+ RAKUKOMPONENT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Breyanzi $1,1...70 \times 10^6$ rakku/ml / $1,1...70 \times 10^6$ rakku/ml, infusioonidispersioon
lisokabtagenmaraleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

1. CD8+ manustada esimesena

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID

Kontrollige patsiendi isikut
Eesnimi:
Perekonnanimi:
Sünniaeg:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

CD8+ rakukomponent $5,1...322 \times 10^6$ rakku/4,6 ml

6. MUU

Ainult autoloogseks kasutamiseks

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT (CD4+ RAKUKOMPONENT)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Breyanzi $1,1...70 \times 10^6$ rakku/ml / $1,1...70 \times 10^6$ rakku/ml, infusioonidispersioon
lisokabtageenmaraleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

2. CD4+ manustada teisena

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID

Kontrollige patsiendi isikut
Eesnimi:
Perekonnanimi:
Sünniaeg:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

CD4+ rakukomponent $5,1...322 \times 10^6$ rakku/4,6 ml

6. MUU

Ainult autoloogseks kasutamiseks

ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA**PATSIENDI IGA SAADETISEGA KAASAS OLEVAL INFUSIOONIKS VABASTAMISE
SERTIFIKAADIL (RfIC)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Breyanzi $1,1...70 \times 10^6$ rakku/ml / $1,1...70 \times 10^6$ rakku/ml, infusioonidispersioon
lisokabtagenmaraleutseel (CAR+ elujõulised T-rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

CD19-vastast kimäärset antigeenireseptorit (CAR) kodeeriva lentiviirusvektoriga geneetiliselt muundatud autoloogsed inimese T-rakud, mis koosnevad CD8+ ja CD4+ rakukomponendist, mõlemad komponendid tugevusega $1,1...70 \times 10^6$ CAR+ elujõulist T-rakku milliliitris.

3. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI NING RAVIMI ANNUS

Infusioonidispersioon
1...4 viaali CAR+ elujõulisi T-rakke
Sisaldus: 4,6 ml rakkude dispersiooni viaalis

CD8+ rakukomponent**CD4+ rakukomponent**

Viaal sisaldab $5,1...322 \times 10^6$ elujõulist CAR+ T-rakku 4,6 ml-s ($1,1...70 \times 10^6$ rakku/ml).

Ravimpreparaadi annus

Täielikke annustamisjuhiseid lugege ravimiteabest.

Annus	[muutuja väli] $\times 10^6$ elujõulist CAR+ T-rakku			
Elujõuliste CAR+ T-rakkude kontsentratsioon	[muutuja väli] $\times 10^6$ elujõulist CAR+ T-rakku/ml			
Manustatav kogumaht	[muutuja väli] ml	Vajaminevate viaalide arv:		[muutuja väli]
Igast viaalist annustatav maht	Esimene viaal	[muutuja väli] ml	Kolmas viaal	[muutuja väli] ml või ☒ N/A
	Teine viaal	[muutuja väli] ml või ☒ N/A	Neljas viaal	[muutuja väli] ml või ☒ N/A
Tähtis! Kasutage ühte süstalt ühe viaali kohta. Veenduge, et infundeeritaks ainult märgitud „Igast viaalist annustatav maht“.				

Süstlaetikett (-etiketid) pakendis**CD8+ rakukomponendi infusioonimahud süstla kohta ja süstlaetiketid****CD4+ rakukomponendi infusioonimahud süstla kohta ja süstlaetiketid**

Märkus. Kasutage ühte süstalt ühe viaali kohta. Veenduge, et infundeeritaks ainult märgitud „Igast viaalist annustatav maht“.

Esimese süstla maht [muutuja väli] ml	Kinnitage CD8+ rakukomponendi süstla nr 1 etikett siia Kinnitage CD4+ rakukomponendi süstla nr 1 etikett siia Tõmmake siit
Teise süstla maht [muutuja väli] ml VÕI KUSTUTA	Kinnitage CD8+ rakukomponendi süstla nr 2 etikett siia Kinnitage CD4+ rakukomponendi süstla nr 2 etikett siia Tõmmake siit
Kolmanda süstla maht [muutuja väli] ml VÕI KUSTUTA	Kinnitage CD8+ rakukomponendi süstla nr 3 etikett siia Kinnitage CD4+ rakukomponendi süstla nr 3 etikett siia Tõmmake siit
Süstla nr 4 maht [muutuja väli] ml VÕI KUSTUTA	Kinnitage CD8+ rakukomponendi süstla nr 4 etikett siia Kinnitage CD4+ rakukomponendi süstla nr 4 etikett siia Tõmmake siit

4. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege ravimiteavet.

Intravenoosne.

Mitte kiiritada.

MITTE kasutada leukotsüüte vähendavat filtrit!

Enne ravimi kasutamist lugege teavet väliskarbilt, infusioonisertifikaadist ja pakendi infolehest.

5. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HOIDKE SEE DOKUMENT ALLES. SEE PEAB OLEMA KÄEPÄRAST AJAL, KUI TEETE ETTEVALMISTUSI BREYANZI MANUSTAMISEKS

Probleemidest teatamiseks või küsimuste korral helistage numbril

Hoidke selle vormi koopiat patsiendi haigusloos.

Ainult autoloogseks kasutamiseks.

6. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada ja transportida külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis ($\leq -130\text{ °C}$). Mitte uuesti külmutada.

7. KÕLBLIKKUSAEG JA MUU PARTIISPETSIFIILINE TEAVE

Ravimi andmed

Tootja:	
Tootmise kuupäev:	
Kõlblikkusaeg:	

8. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

Ravim sisaldab inimvererakke. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt inimpäritolu jäätmematerjalide käitlemise kohalikele nõuetele.

9. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID

Patsiendi andmed

Eesnimi:		Perekonnanimi:	
Sünnikuupäev:		Lot:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

11. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1631/001

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Breyanzi 1,1...70 × 10⁶ rakku/ml / 1,1...70 × 10⁶ rakku/ml, infusioonidispersioon
lisokabtageenmaraleutseel (kimäärse antigeenireseptoriga [CAR-positiivsed] elujõulised T-rakud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi saamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Teie arst annab teile patsiendikaardi. Lugege seda hoolikalt ning järgige sellel olevaid juhiseid.
- Näidake patsiendikaarti alati arstile või meditsiiniõele, kui käite ambulatoorsel visiidil või kui lähete haiglasse.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Breyanzi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Breyanzi manustamist
3. Kuidas Breyanzit manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Breyanzit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Breyanzi ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Breyanzi

Breyanzi sisaldab toimeainet lisokabtageenmaraleutseeli ja seda ravimeetodit nimetatakse raviks geenmuundatud rakkudega.

Breyanzi on valmistatud teie enda vere valgelibledest. Selleks võetakse teilt verd ja sellest eraldatakse valgelibled, mis seejärel saadetakse muundamiseks ja Breyanzi valmistamiseks laborisse.

Milleks Breyanzit kasutatakse

Breyanzit kasutatakse täiskasvanutel teatud tüüpi verevähi raviks, mida nimetatakse lümfoomiks ja mis haarab lümfikude, põhjustades valgeliblede kontrollimatut vohamist. Breyanzit kasutatakse järgmiste haiguste puhul:

- difuusne B-suurrakklümfoom,
- kõrge maliigsusega B-rakklümfoom,
- primaarne keskseinandi B-suurrakklümfoom,
- follikulaarne lümfoom,
- mantelrakuline lümfoom.

Kuidas Breyanzi toimib

- Breyanzi rakke on geneetiliselt muundatud, et need tunneksid ära teie organismis olevad lümfoomirakud.
- Kui need rakud seejärel tagasi teie verre viiakse, oskavad need lümfoomirakke ära tunda ja neid rünnata.

2. Mida on vaja teada enne Breyanzi manustamist

Breyanzit ei tohi manustada

- kui olete selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui arvate, et võite olla allergiline, küsige nõu oma arstilt;
- kui teile ei saa manustada ravimeid vere valgeliblede arvu vähendamiseks (seda nimetatakse lümfotsüüte vähendavaks keemiaraviks) (vt ka lõik 3 „Kuidas Breyanzit manustatakse“).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Breyanzi manustamist peate oma arstile ütlema, kui:

- teil on kopsu- või südameprobleeme;
- teil on madal vererõhk;
- teil on infektsioon (nakkus) või muu põletikuline haigus. Infektsiooni ravitakse enne teile Breyanzi manustamist;
- teile on viimase 4 kuu jooksul tehtud teise inimese tüvirakkude siirdamine – siiratud rakud võivad organismi rünnata (siiriku peremehevastane reaktsioon), põhjustades sümptomeid nagu lööve, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja verine väljaheide;
- te märkate oma vähi sümptomite süvenemist. Sümptomid võivad olla palavik, nõrkustunne, öine higistamine, kiire kehakaalu vähenemine;
- teil on olnud B- või C-hepatiit või inimese immuunpuudulikkuse viirusnakkus (HIV);
- teid on viimase 6 nädala jooksul vaktsineeritud või plaanite seda teha mõne järgmise kuu jooksul. Lisateavet vt allpool lõigus „Elusvaktsiinid“.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), pidage enne Breyanzi manustamist nõu oma arstiga.

Breyanziga ravitud patsientidel võivad tekkida uut tüüpi vähkkasvajad. Pärast ravi Breyanzi ja samaste ravimitega on teatatud patsientidest, kellel on tekkinud vähkkasvaja, mis lähtub T-rakkudest (teatud leukotsüüdid ehk vere valgelibled). Pidage nõu oma arstiga, kui teil tekib lümfisõlmede uus turse või nahamuutused, näiteks uued lööbed või sõlmed.

Analüüsid ja kontrollid

Enne Breyanzi manustamist teie arst:

- kontrollib teie kopsu, südant ja vererõhku;
- otsib infektsiooni tunnuseid; mis tahes infektsioon tuleb välja ravida enne Breyanzi manustamist;
- otsib siiriku peremehevastase reaktsiooni tunnuseid, mis võivad tekkida pärast teiselt isikult pärinevate tüvirakkude siirdamist;
- kontrollib kusihaiguse sisaldust ja vähirakkude hulka veres. See näitab, kas teil on tõenäosus tuumorilähustussündroomiks nimetatava seisundi tekkeks. Seisundi ennetamiseks võidakse teile ravimeid anda;
- kontrollib, kas teie vähk on süvenenud;
- kontrollib B-hepatiidi, C-hepatiidi ja HIV-infektsiooni olemasolu.

Pärast Breyanzi manustamist

- Kui teil tekivad teatud rasked kõrvaltoimed, peate neist oma arstile või meditsiiniõuele kohe teatama, sest need võivad vajada ravi. Vt lõik 4 „Rasked kõrvaltoimed“.
- Arst teeb teile regulaarselt vereanalüüse, sest vererakkude arv võib väheneda.
- Püsige vähemalt 2 nädalat selle raviasutuse läheduses, kus teile Breyanzit manustati. Arst võib teile soovitada seda ka pikemalt teha tagamaks, et protseduurijärgne ravi vastab teie individuaalsetele vajadustele. Vt lõigud 3 ja 4.
- Ärge loovutage siirdamiseks verd, elundeid, kudesid ega rakke.

Selleks et aidata Breyanzi pikaajalisi toimeid paremini mõista, palutakse teil ennast kirja panna registrisse, kuhu jääte jälgimisele vähemalt 15 aastaks.

Lapsed ja noorukid

Breanzit ei tohi manustada alla 18-aastastele lastele ja noorukitele.

Muud ravimid ja Breanzi

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh käsimüügiravimeid.

Teavet ravimite kohta, mida teile antakse enne Breanzi saamist, vt lõik 3.

Immuunsüsteemi mõjutavad ravimid

Enne Breanzi manustamist öelge oma arstile või meditsiiniõele, kui te kasutate mõnda immuunsüsteemi nõrgestavat ravimit, näiteks:

- kortikosteroide.

Seda seetõttu, et need ravimid võivad Breanzi toimet nõrgendada.

Muud vähiravimid

Mõned vähivastased ravimid võivad Breanzi toimet nõrgendada. Arst kaalub, kas vajate muud vähiravi.

Elusvaktsiinid

Teile ei tohi manustada teatud vaktsiine, mida nimetatakse elusvaktsiinideks:

- 6 nädala jooksul enne lühikest keemiaravi kuuri (nn lümfotsüüte vähendav keemiaravi), et teie keha Breanzi jaoks ette valmistada,
- Breanziga ravimise ajal,
- pärast ravi immuunsüsteemi taastumise ajal.

Kui teil on vaja end vaktsineerida, pidage nõu oma arstiga.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi manustamist või lümfotsüüte vähendavat ravi nõu oma arstiga. Breanzi toime rasedatele või imetavatele naistele ei ole teada ning võib kahjustada teie sündimata last või rinnaga toidetavat last.

- Kui te jääte pärast ravi Breanziga rasedaks või arvate end olevat rase, pidage kohe nõu oma arstiga.
- Enne ravi alustamist tehakse teile rasedustest. Breanzit tohib manustada ainult siis, kui testi tulemused näitavad, et te pole rase.

Arutage oma arstiga rasestumisvastaste vahendite kasutamise vajadust.

Kui olete saanud Breanzit, arutage rasedust oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot, töötage masinatega ega osalege vaimset erksust vajavates tegevustes vähemalt 4 nädalat pärast ravi. Breanzi võib põhjustada unisust, vähendada mõtteerksust ja põhjustada segasust ja krampe (krambihood). Vastavalt teie individuaalsetele vajadustele võib teie arst soovitada teil kauem oodata, enne kui hakkate autot juhtima.

Breanzi sisaldab naatriumi, kaaliumi ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO)

Ravim sisaldab kuni 12,5 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 0,6%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Ühe annusena võidakse manustada kuni 8 viaali ravimit, mis sisaldab kokku 100 mg naatriumi ehk 5% soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel.

Ravim sisaldab kuni 0,2 mmol (ehk 6,5 mg) kaaliumi ühes annuses. Teie arst arvestab selle kaaliumisisaldusega juhul, kui teie neerud ei tööta korralikult või kui olete piiratud kaaliumisisaldusega dieedil.

Ravim sisaldab ka DMSO-d, mis võib põhjustada raskeid ülitundlikkusreaktsioone.

3. Kuidas Breyanzit manustatakse

Patsiendikaart

- Arst annab teile patsiendikaardi. Lugege see hoolikalt läbi ja järgige selles olevaid juhiseid.
- Näidake patsiendikaarti vastuvõtule või haiglasse minnes alati arstile või meditsiiniõele.

Vere andmine Breyanzi valmistamiseks teie vere valgelibledest

Breyanzi on valmistatud teie enda vere valgelibledest

- Teie arst võtab teilt veidi verd, kasutades veenis olevat voolikut (kateeter). Osa teie vere valgelibledest eraldatakse teie verest ja ülejäänud veri viiakse tagasi teie kehasse. Seda nimetatakse leukafereesiks ja see võib kesta 3...6 tundi. Võimalik, et seda protsessi tuleb korrata.
- Seejärel saadetakse teie vere valgelibled Breyanzi valmistamiseks ära.

Muud ravimid, mida manustatakse enne Breyanzit

- Mõni päev enne Breyanzi manustamist tehakse teile lühike keemiaravi kuur. Selle eesmärk on eemaldada olemasolevad vere valgelibled.
- Vahetult enne Breyanzi manustamist antakse teile paratsetamooli ja antihistamiini. Selle eesmärk on vähendada infusioonireaktsioonide ja palaviku tekkeriski.

Kuidas Breyanzit manustatakse

- Arst kontrollib, kas Breyanzi valmistati teie enda verest, kontrollides ravimi etiketidel oleva patsiendituvastusandmete vastavust teie andmetele.
- Breyanzit manustatakse infusioonina (tilguti kaudu) veeni.
- Teile tehakse CD8-positiivsete rakkude infusioonid, seejärel kohe CD4-positiivsete rakkude infusioonid. Infusiooniaeg varieerub, aga tavaliselt on see vähem kui 15 minutit kummagi rakutüübi kohta.

Pärast Breyanzi manustamist

- Püsige vähemalt 2 nädalat selle raviasutuse läheduses, kus teile Breyanzit manustati.
- Esimesel nädalal pärast ravi tuleb teil käia 2 kuni 3 korda raviasutuses, et arst saaks kontrollida, kas teie ravi toimib, ja aidata teid kõrvaltoimete ilmnemisel. Vt lõigud 2 ja 4.

Kui jätate vastuvõtu vahele

Helistage niipea kui võimalik oma arstile või ravikeskusesse, et broneerida uus visiit.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Kui pärast Breyanzi manustamist tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest, teavitage sellest kohe oma arsti:

- palavik, külmavärinad või värisemine, väsimus, kiire või ebakorrapärane südamerütm, peapööritustunne ja õhupuudus – need nähud võivad viidata raskele seisundile, mida nimetatakse tsütokiinide vabanemise sündroomiks;
- segasus, vähenenud erksus (teadvuse taseme alanemine), rääkimisraskused või ebaselge kõne, värisemine (treemor), ärevustunne, pearinglus, peavalu – need võivad olla immuunefektorakkudega seotud neurotoksilisuse sündroomi sümptomid või viidata probleemidele närvisüsteemiga;
- kuumamistunne, palavik, külmavärinad või värisemine – need võivad olla infektsiooni tunnused;
infektsioonide põhjused võivad olla:
 - nakkustega võitlevate vere valgeliblede vähesus
 - immunoglobuliinideks nimetatavate antikehade vähesus
- ähmane nägemine, nägemiskaotus või kahekordne nägemine, kõneraskused, käe või jala nõrkus või kohmakus, muutus kõnnakus või tasakaaluprobleemid, isiksusehäired, muutused mõtlemises, mälus ja orienteerumisvõimes, mis põhjustavad segasusseisundi. Need kõik võivad olla tõsise ja surmaga lõppeda võiva ajuhaiguse, progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) sümptomid. Sümptomid võivad alata mitu kuud pärast ravi lõpetamist ning tavaliselt süvenevad need aeglaselt ning järk-järgult nädalate ja kuude jooksul. On oluline, et teie sugulased ja hooldajad on samuti neist sümptomitest teadlikud, kuna nemad võivad märgata sümptomeid, mida te ise ei märka;
- tugev väsimus- või nõrkustunne ja õhupuudus – need võivad viidata vere punaliblede vähesusele (aneemia);
- kergemini tekkivad veritsused või verevalumid – need võivad viidata trombotsüütide ehk vereliistakute vähesusele.

Öelge kohe oma arstile, kui teil tekib pärast Breyanzi manustamist mõni ülaltoodud kõrvaltoime, kuna te võite vajada kiiret arstiabi.

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Väga sage: võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st

- Unehäired
- Madal vererõhk, sealhulgas sellised nähud nagu pearinglus, minestamine või nägemise muutused
- Köha
- Iiveldus või oksendamine
- Kõhulahtisus või kõhukinnisus
- Kõhuvalu
- Pahklude, käte, jalgade ja näo paistetus
- Lööve.

Sage: võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st

- Tasakaalu- või kõnnakuhäired
- Kõrge vererõhk, millega võivad kaasneda väga tugevate peavalude, higistamise või unehäirete nähud
- Muutused nägemises
- Maitsemuutused
- Tuimus ja kirvendus käe- ja jalalabades
- Trombid (soonesisesed verehüübed) või hüübimisprobleemid
- Sooleverejooks
- Vähenenud uriinieritus
- Infusioonireaktsioonid, nt pearinglus, palavik ja õhupuudus

- Fosfaatide vähesus veres
- Hapniku vähesus veres.

Aeg-ajalt: võib tekkida kuni 1 inimesel 100-st

- Uus vähiliik, mis algab teatud tüüpi leukotsüütidest, mida nimetatakse T-rakkudeks (T-rakuline sekundaarne pahaloomuline kasvaja)
- Vähirakkude kiire lagunemine, mille tagajärjel vabanevad vereringesse mürgised jääkained; nähud võivad olla tume uriin koos iivelduse või küljevaluga
- Raske põletikuline seisund – sümptomid võivad olla palavik, lööve; suurenenud maks, põrn ja lümfisõlmed
- Südame nõrkus, mis põhjustab õhupuudust ja pahklude paistetust
- Vedeliku kogunemine kopsude ümber
- Insult või miniinsuldid
- Krambid või krambihood
- Näolihaste või häälepaelte nõrkus või kogu keha nõrkus
- Ajuturse.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Breyanzit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karpidel ja viaali etiketil pärast „EXP“.

Säilitada külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis ($\leq -130\text{ °C}$).

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Breyanzi sisaldab

- Toimeaine on lisokabtageenmaraleutseel. Iga 4,6 ml viaal sisaldab elujõuliste CAR-positiivsete T-rakkude (CD8-positiivsete rakkude komponent või CD4-positiivsete rakkude komponent) dispersiooni, kumbki rakukomponent tugevusega $1,1 \times 10^6$ kuni 70×10^6 elujõulist CAR-positiivset T-rakku milliliitris. Sõltuvalt krüosäilitatud ravimi kontsentratsioonist võib nii CD8-positiivset kui ka CD4-positiivset rakukomponenti olla kuni neljas viaalis.
- Teised koostisosad (abiained) on Cryostor CS10 (sisaldab dimetüülsulfoksiidi ehk DMSO-d), naatriumkloriid, naatriumglükonaat, naatriumatsetaattri hüdraat, kaaliumkloriid, magneesiumkloriid, inimalbumiin, N-atsetüül-DL-trüptofaan, kaprüülhape, süstevesi. Vt lõik 2 „Breyanzi sisaldab naatriumi, kaaliumi ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO)“.

Ravim sisaldab geneetiliselt muundatud inimese vererakke.

Kuidas Breyanzi välja näeb ja pakendi sisu

Breyanzi on rakkude infusioonidispersioon. See tarnitakse viaalides kergelt läbipaistmatu kuni läbipaistmatu, värvitu kuni kollase või pruunikaskollase dispersioonina. Üks viaal sisaldab 4,6 ml kas CD8-positiivsete või CD4-positiivsete rakkude komponenti.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel: + 370 52 369140
medinfo.lithuania@swixxbiopharma.com

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: + 359 2 4942 480
medinfo.bulgaria@swixxbiopharma.com

Luxembourg/Luxemburg

N.V. Bristol-Myers Squibb Belgium S.A.
Tél/Tel: + 32 2 352 76 11
medicalinfo.belgium@bms.com

Česká republika

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o.
Tel: + 420 221 016 111
medinfo.czech@bms.com

Magyarország

Bristol-Myers Squibb Kft.
Tel.: + 36 1 301 9797
Medinfo.hungary@bms.com

Danmark

Bristol-Myers Squibb Denmark
Tlf: + 45 45 93 05 06
medinfo.denmark@bms.com

Malta

A.M. Mangion Ltd
Tel: + 356 23976333
pv@ammangion.com

Deutschland

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Tel: 0800 0752002 (+ 49 89 121 42 350)
medwiss.info@bms.com

Nederland

Bristol-Myers Squibb B.V.
Tel: + 31 (0)30 300 2222
medischeafdeling@bms.com

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: + 372 640 1030
medinfo.estonia@swixxbiopharma.com

Norge

Bristol-Myers Squibb Norway AS
Tlf: + 47 67 55 53 50
medinfo.norway@bms.com

Ελλάδα

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: + 30 210 6074300
medinfo.greece@bms.com

Österreich

Bristol-Myers Squibb GesmbH
Tel: + 43 1 60 14 30
medinfo.austria@bms.com

España

Bristol-Myers Squibb, S.A.
Tel: + 34 91 456 53 00
informacion.medica@bms.com

France

Bristol-Myers Squibb SAS
Tél: + 33 (0)1 58 83 84 96
infomed@bms.com

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 385 1 2078 500
medinfo.croatia@swixxbiopharma.com

Ireland

Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals uc
Tel: 1 800 749 749 (+ 353 (0)1 483 3625)
medical.information@bms.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: + 354 535 7000
medical.information@bms.com

Italia

Bristol-Myers Squibb S.r.l.
Tel: + 39 06 50 39 61
medicalinformation.italia@bms.com

Κύπρος

Bristol-Myers Squibb A.E.
Τηλ: 800 92666 (+ 30 210 6074300)
medinfo.greece@bms.com

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: + 371 66164750
medinfo.latvia@swixxbiopharma.com

Polska

Bristol-Myers Squibb Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 2606400
informacja.medyczna@bms.com

Portugal

Bristol-Myers Squibb Farmacêutica Portuguesa, S.A.
Tel: + 351 21 440 70 00
portugal.medinfo@bms.com

România

Bristol-Myers Squibb Marketing Services S.R.L.
Tel: + 40 (0)21 272 16 19
medinfo.romania@bms.com

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: + 386 1 2355 100
medinfo.slovenia@swixxbiopharma.com

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: + 421 2 20833 600
medinfo.slovakia@swixxbiopharma.com

Suomi/Finland

Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Puh/Tel: + 358 9 251 21 230
medinfo.finland@bms.com

Sverige

Bristol-Myers Squibb Aktiebolag
Tel: + 46 8 704 71 00
medinfo.sweden@bms.com

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Enne ravimi käsitlemist või manustamist tuleb järgida ettevaatusabinõusid

Breyanzit tuleb hoonesiseselt transportida purunemis- ja lekkimiskindlates suletud konteinerites.

Ravim sisaldab inimvererakke. Breyanzit käsitsevad tervishoiutöötajad peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid, kaitseriietust ja kaitseprille), et vältida nakkushaiguste võimalikku ülekandumist.

Manustamiseks valmistumine

Enne viaalide sulatamist

- Kontrollige, et patsiendi isik vastaks saatepakendil olevale patsiendituvastusteabele.
- Breyanzi sisaldab elujõulisi CAR-positiivseid T-rakke ja koosneb eraldi CD8-positiivsest ja CD4-positiivsest rakukomponendist; iga rakukomponendi kohta on kaasas eraldi infusioonisertifikaat. Lugege infusioonisertifikaadist (kinnitatud saatepakendi sisepinnale), mitut süstalt on vaja ning millises mahus tuleb CD8-positiivseid ja CD4-positiivseid rakukomponente manustada (süstlaetiketid on infusioonisertifikaadiga kaasas).
- Kinnitage eelnevalt infusiooniks määratud aeg ja ajastage Breyanzi sulatamise algus nii, et see oleks infusiooniks olemas siis, kui patsient valmis on.

Märkus. Kui CAR-positiivsed elujõulised T-rakud (CD8-positiivsed ja CD4-positiivsed rakukomponendid) on sügavkülmkambrist välja võetud, tuleb sulatamine lõpule viia ja rakud üle kanda 2 tunni jooksul.

Viaalide sulatamine

- Kontrollige, et patsiendi isik vastaks väliskarbil ja infusioonisertifikaadil olevale patsiendituvastusteabele.
- Võtke CD8-positiivse rakukomponendi karp ja CD4-positiivse rakukomponendi karp väliskarbist välja.
- Avage iga sisekarp ja kontrollige viaali/viaale visuaalselt kahjustuste suhtes. Kui viaalid on kahjustatud, võtke ühendust tootjaga.
- Võtke viaalid ettevaatlikult karpidest välja, asetage need kaitsvale aluspadjale ja laske toatemperatuuril üles sulada. Sulatage kõik viaalid korraga. **Jälgige, et hoiaksite CD8-positiivseid ja CD4-positiivseid rakukomponente eraldi.**

Annuse ettevalmistamine

- Olenevalt CAR-positiivsete elujõuliste T-rakkude kontsentratsioonist igas komponendis, võib täisannuse saamiseks vaja minna rohkem kui ühte viaali CD8-positiivseid ja CD4-positiivseid rakukomponente. Iga saadud CD8-positiivse või CD4-positiivse rakukomponendi viaali kohta peab valmis panema eraldi süstla.

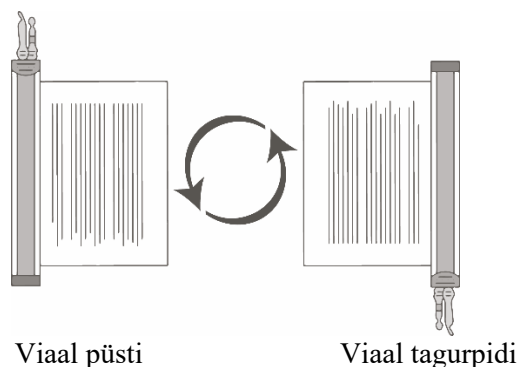
Märkus. Kummagi komponendi süstlassetõmmatav ja infundeeritav maht võib olla erinev.

- Üks 5 ml viaal sisaldab väljatõmmatavas kogumahus 4,6 ml CD8-positiivse või CD4-positiivse rakukomponendi T-rakke. Iga komponendi infusioonisertifikaadil on näidatud igasse süstlasse tõmmatav rakkude maht (ml). Kasutage kindlaksmääratud mahu väljatõmbamiseks igast viaalist väikseimat vajalikku (1 ml kuni 5 ml) *Luer-lock*-otsaga süstalt. 5 ml süstalt ei tohi kasutada väiksema kui 3 ml mahu süstlassetõmbamiseks.
- **Esimesena valmistage ette CD8-positiivse rakukomponendi süstlad.** Kontrollige, et CD8-positiivse rakukomponendi süstla etiketil olev patsiendituvastusteave vastaks CD8-positiivse rakukomponendi viaali etiketil olevale patsiendituvastusteabele. Kinnitage CD8-positiivse rakukomponendi süstlaetiketid süstlale/süstaldele enne, kui vajaliku mahu süstlasse/süstaldesse tõmbate.
- Korrake samu toiminguid CD4-positiivse rakukomponendiga.

Märkus. Tähtis on veenduda, et iga rakukomponendi maht vastaks vastavas infusioonisertifikaadis näidatud mahule.

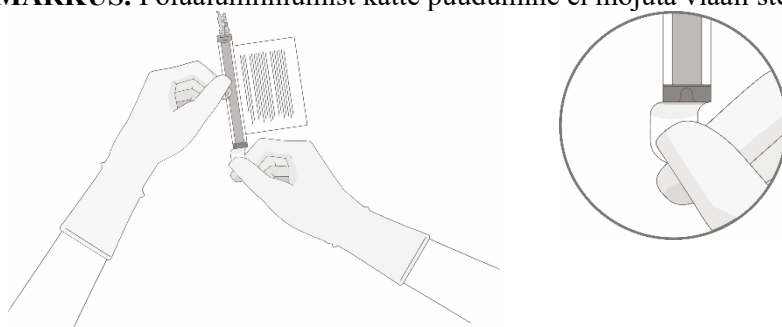
Rakkude vajaliku mahu tõmbamine igast viaalist eraldi süstlasse peab toimuma järgmise juhendi järgi:

1. Hoidke sulatatud viaali/viaale püsti ja keerake viaali/viaale rakupreparaadi segamiseks õrnalt tagurpidi. Kui märkate klompe, jätkake viaali(de) tagurpidi keeramist seni, kuni klombid on disperseerunud ja rakud paistavad olevat ühtlaselt resuspendeeritud.



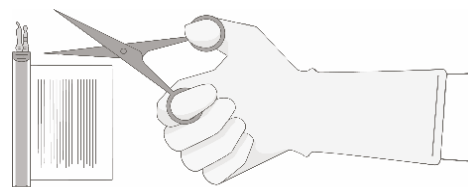
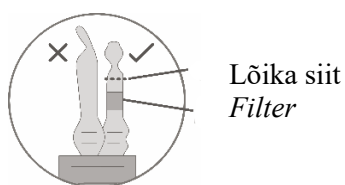
2. Kontrollige viaali/viaale visuaalselt kahjustuste ja lekete suhtes. Ärge kasutage viaali, kui see on kahjustatud või kui klombid ei disperseeru; võtke ühendust tootjaga. Vedelik viaalides peab olema kergelt läbipaistmatu kuni läbipaistmatu, värvitu kuni kollane või pruunikaskollane.
3. Tõmmake viaali põhjalt ära polüalumiiniumist kate (kui see on olemas) ja pühkige membraani alkoholilapikesega. Enne jätkamist laske membraanil õhu käes kuivada.

MÄRKUS. Polüalumiiniumist katte puudumine ei mõjuta viaali steriilsust.

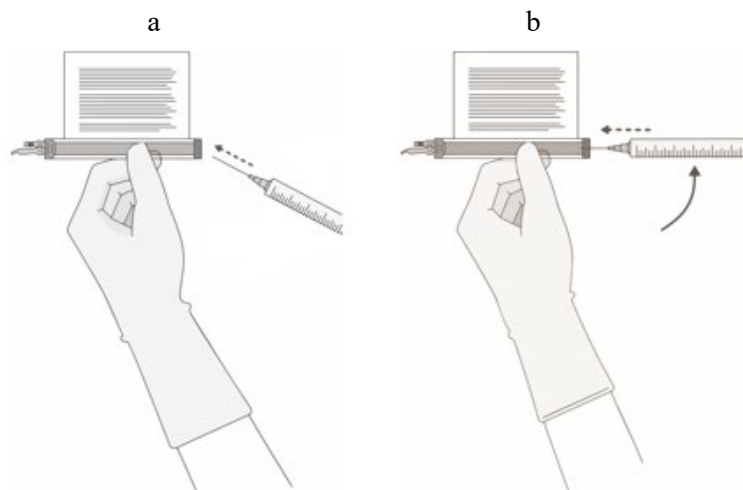


4. Hoides viaali/viaale püsti, lõigake viaali õhufiltri avamiseks täpselt filtri kohalt läbi viaali otsas olev hermeetiline voolik.

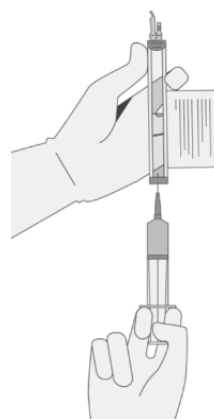
MÄRKUS. Pange tähele, et valite õige, filtriga vooliku. Lõigake läbi AINULT filtriga voolik.



5. Hoidke 20 G ja 1...1 ½ tolli suurust nõela nii, et nõelaotsa ava on suunatud ravimivõtuava membraanist eemale.
- a. Ravimivõtuava membraani punkteerimiseks sisestage nõel membraani 45°...60° nurga all.
 - b. Nõela viaali sisenemisel suurendage nõela nurka järk-järgult.



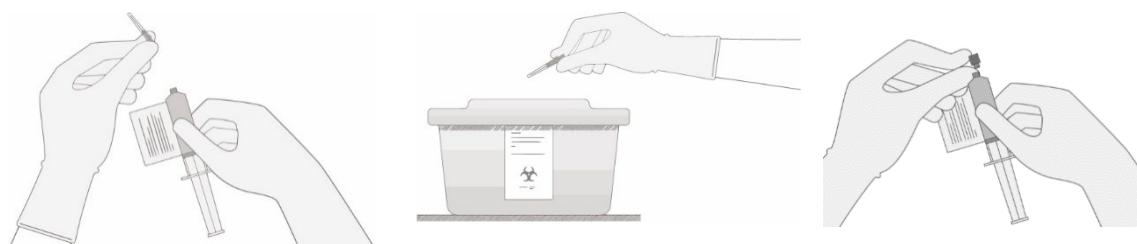
6. ILMA süstlasse õhku tõmbamata tõmmake ettenähtud annus (nagu on märgitud infusioonisertifikaadis) aeglaselt süstlasse.



7. Enne jätkamist kontrollige süstalt hoolikalt nähtavate osakeste suhtes. Kui märkate nähtavaid osakesi, võtke ühendust tootjaga.
8. Kontrollige, et CD8-positiivse/CD4-positiivse rakukomponendi maht vastaks infusioonisertifikaadis märgitud vastava komponendi mahule.

Kui maht on kontrollitud, keerake viaal ja süstal horisontaalsesse asendisse ning eemaldage süstal/nõel viaalist.

Võtke ettevaatlikult nõel süstlalt ja korkige süstal.



9. Viaali lekkimise vältimiseks hoidke seda horisontaalses asendis ja pange tagasi karpi.
10. Kasutamata Breyanzi tuleb hävitada.

Manustamine

- **ÄRGE** kasutage leukotsüüte vähendavat filtrit.
- Tagage totsilizumabi ja hädaabivahendite kättesaadavus enne infusiooni ja toibumise ajal. Erandjuhul, kui totsilizumab ei ole kättesaadav Euroopa Ravimiameti tarneraskuste loetelus loetletud tarneraskuse tõttu, peab raviasutusel olema tagatud totsilizumabi asemel sobivad alternatiivsed meetmed tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks.
- Veenduge, et patsiendi isik vastaks patsiendituvastusteabele süstla etiketil, mis on kaasas vastaval infusioonisertifikaadil.
- Kui Breyanzi on süstaldesse tõmmatud, manustage see niipea kui võimalik. Aeg alates sügavkülmkambrist võtmisest kuni patsiendile manustamiseni ei tohi ületada kokku 2 tundi.
- Enne ja pärast iga CD8-positiivse või CD4-positiivse komponendi manustamist loputage infusioonivoolikuid naatriumkloriidi 0,9% (9 mg/ml) intravenoosse süstelahusega.
- Esimesena manustage CD8-positiivne rakukomponent. Lähimat süsteava või Y-haru (lisaliini) kasutades manustatakse CD8-positiivse rakukomponendi kogumaht intravenoosselt infusiooniirusega ligikaudu 0,5 ml/min.
- Kui CD8-positiivse rakukomponendi rakkude kogumaht manustamiseks on vaja kasutada rohkem kui ühte süstalt, manustage süstaldes olevad mahud järjest, ilma vahet pidamata (välja arvatud juhul, kui annusega viivitamiseks on kliiniline põhjus, nt infusioonireaktsioon). Kui CD8-positiivne rakukomponent on manustatud, loputage voolikuid naatriumkloriidi 0,9% (9 mg/ml) süstelahusega.
- Manustage CD4-positiivne rakukomponent kohe pärast CD8-positiivse rakukomponendi manustamise lõpetamist, järgides samu etappe ja infusiooniirust nagu CD8-positiivse rakukomponendi korral. Pärast CD4-positiivse rakukomponendi manustamist loputage voolikuid naatriumkloriidi 0,9% (9 mg/ml) süstelahusega, kasutades piisavat kogust, et kogu voolik ja veenikanüül/-kateeter saaksid loputatud. Infusiooniaeg varieerub ja on tavaliselt vähem kui 15 minutit iga komponendi kohta.

Juhusliku kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Juhusliku kokkupuute korral tuleb järgida inimpäritolu jäätmematerjali käitlemise kohalikke nõudeid. Tööpinnad ja materjalid, mis võivad olla Breyanziga kokku puutunud, tuleb saasteainetest puhastada sobiva desinfitseerimisvahendiga.

Ravimi hävitamisel rakendatavad ettevaatusabinõud

Kasutamata ravimpreparaat ja kõik materjalid, mis on Breyanziga kokku puutunud (tahked ja vedelad jäätmed), tuleb käidelda ja hävitada kui potentsiaalselt nakkusohhtlikud jäätmed kooskõlas inimpäritolu materjalide käitlemise kohalike nõuetega.