

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Breyanzi 1,1 – 70×10^6 stanica/ml / 1,1 – 70×10^6 stanica/ml disperzija za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Breyanzi (lizokaptagen maraleucel) je lijek na bazi genetički modificiranih autolognih stanica usmjerenih protiv CD19 koji sadrži pročišćene CD8+ i CD4+ T-stanice u definiranom sastavu, odvojeno transducirane *ex vivo* lentivirusnim vektorom bez sposobnosti replikacije, koje ekspimiraju anti-CD19 kimerični antigenski receptor (engl. *chimeric antigen receptor*, CAR) koji sadrži domenu za vezanje od jednolančanog varijabilnog fragmenta (engl. *single chain variable fragment*, scFv) deriviranog iz mišjeg monoklonskog protutijela specifičnog za CD19 (mAb; FMC63), dio kostimulacijske endodomene 4-1BB i signalne domene CD3 zeta (ζ) lanca, i nefunkcionalan skraćeni oblik receptora epidermalnog čimbenika rasta (engl. *truncated epidermal growth factor receptor*, EGFRt).

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Breyanzi sadrži CAR-pozitivne vijabilne T-stanice, a sastoji se od staničnih komponenti CD8+ i CD4+ definiranog sastava:

Stanična komponenta CD8+

Jedna bočica sadrži lizokaptagen maraleucel, autologne T-stanice genetički modificirane tako da izražavaju anti-CD19 kimerični antigenski receptor (CAR-pozitivne vijabilne T-stanice), u koncentraciji specifičnoj za seriju. Lijek je pakiran u jednoj ili više bočica koje sadrže disperziju stanica od 5,1 do 322×10^6 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica ($1,1 - 70 \times 10^6$ CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica/ml) suspendiranih u otopini za krioprezervaciju.

Jedna bočica sadrži 4,6 ml stanične komponente CD8+.

Stanična komponenta CD4+

Jedna bočica sadrži lizokaptagen maraleucel, autologne T-stanice genetički modificirane tako da izražavaju anti-CD19 kimerični antigenski receptor (CAR-pozitivne vijabilne T-stanice), u koncentraciji specifičnoj za seriju. Lijek je pakiran u jednoj ili više bočica koje sadrže disperziju stanica od 5,1 do 322×10^6 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica ($1,1 - 70 \times 10^6$ CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica/ml) suspendiranih u otopini za krioprezervaciju.

Jedna bočica sadrži 4,6 ml stanične komponente CD4+.

Za dozu lijeka Breyanzi može biti potrebno više od jedne bočice stanične komponente CD8+ i/ili stanične komponente CD4+. Ukupni volumen potreban za dozu i broj bočica mogu se razlikovati za svaku staničnu komponentu.

Kvantitativni podaci za svaku staničnu komponentu lijeka, uključujući broj bočica (vidjeti dio 6.) koje je potrebno primijeniti, navedeni su u odgovarajućem certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (engl. *Release for Infusion Certificate*, RfIC) smještenom u poklopcu kriospremnika koji se upotrebljava za prijevoz. RfIC za svaku komponentu uključuje ukupni

volumen koji treba primijeniti, potreban broj bočica i volumen koji treba primijeniti iz svake bočice na temelju koncentracije krioprezerviranih CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 12,5 mg natrija, 6,5 mg kalija i 0,35 ml (7,5% v/v) dimetilsulfoksida po bočici (vidjeti dio 4.4).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za infuziju (infuzija).

Blago neprozirna do neprozirna, bezbojna do žuta ili smečkasto-žuta disperzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Breyanzi indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s difuznim B-velikostaničnim limfomom (engl. *diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), B-staničnim limfomom visokog stupnja (engl. *high grade B-cell lymphoma*, HGBCL), primarnim mediastinalnim B-velikostaničnim limfomom (engl. *primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) ili folikularnim limfomom stupnja 3B (FL3B) u kojih je unutar 12 mjeseci od završene prve linije kemoimunoterapije došlo do relapsa ili koji su na nju refraktorni.

Lijek Breyanzi indiciran je za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim ili refraktornim DLBCL-om, PMBCL-om i FL3B-om nakon dvije ili više linija sistemske terapije.

4.2 Doziranje i način primjene

Breyanzi se mora primjenjivati u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi.

Liječenje treba započeti pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju zloćudnih hematoloških bolesti, osposobljenog za primjenu i vođenje liječenja bolesnika koji primaju lijek Breyanzi.

Prije infuzije lijeka Breyanzi mora biti dostupna najmanje 1 doza tocilizumaba po bolesniku u slučaju sindroma otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), kao i oprema za hitne slučajeve. Zdravstvena ustanova mora imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, prije infuzije moraju biti dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.

Doziranje

Lijek Breyanzi namijenjen je za autolognu primjenu (vidjeti dio 4.4).

Liječenje čini jedna doza za infuziju koja sadrži disperziju CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica za infuziju u jednoj ili više bočica.

Ciljana doza je 100×10^6 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica (sastoji se od staničnih komponenti CD4+ i CD8+ u ciljanom omjeru 1 : 1) u rasponu od 44 do 120×10^6 CAR-pozitivnih vijabilnih

T-stanica. Dodatne informacije o dozi potrebno je potražiti u popratnom certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC).

Dostupnost lijeka Breyanzi mora se potvrditi prije početka kemoterapije za limfocitnu depleciju.

Prije primjene kemoterapije za limfocitnu depleciju i primjene lijeka Breyanzi, u bolesnika je potrebno ponoviti kliničku procjenu kako bi se potvrdilo da nema razloga za odgodu terapije (vidjeti dio 4.4).

Kondicioniranje prije terapije (kemoterapija za limfocitnu depleciju)

Kemoterapija za limfocitnu depleciju, koja se sastoji od 300 mg/m² ciklofosfamida na dan i 30 mg/m² fludarabina na dan, primjenjuje se intravenski tijekom tri dana. Za informacije o prilagodbi doze kod oštećenja funkcije bubrega vidjeti informacije o propisivanju za fludarabin i ciklofosfamid.

Breyanzi se primjenjuje 2 do 7 dana nakon završetka kemoterapije za limfocitnu depleciju.

Ako je između završene kemoterapije za limfocitnu depleciju i infuzije lijeka Breyanzi proteklo više od 2 tjedna, bolesnika je potrebno ponovno podvrgnuti kemoterapiji za limfocitnu depleciju prije nego što primi infuziju (vidjeti dio 4.4).

Premedikacija

Preporučuje se da se premedikacija paracetamolom i difenhidraminom (25 – 50 mg intravenski ili peroralno) ili nekim drugim H1-antihistaminikom primijeni 30 do 60 minuta prije infuzije lijeka Breyanzi kako bi se smanjila mogućnost pojave reakcije na infuziju.

Treba izbjegavati profilaktičku primjenu sistemskih kortikosteroida, jer njihova primjena može utjecati na aktivnost lijeka Breyanzi (vidjeti dio 4.4).

Praćenje nakon infuzije

- Tijekom prvog tjedna nakon infuzije bolesnike je potrebno nadzirati 2 – 3 puta zbog mogućih znakova i simptoma CRS-a, neuroloških događaja i drugih toksičnosti. Pri prvoj pojavi znakova ili simptoma CRS-a i/ili neuroloških događaja, liječnici trebaju razmotriti potrebu za hospitalizacijom.
- O učestalosti praćenja nakon prvog tjedna odlučuje liječnik, a praćenje se treba nastaviti još najmanje 4 tjedna nakon infuzije.
- Bolesnike treba uputiti da ostanu u blizini specijalizirane zdravstvene ustanove još najmanje 4 tjedna nakon infuzije.

Posebne populacije

Bolesnici s infekcijom virusom humane imunodeficijencije (HIV), virusom hepatitisa B (HBV) i virusom hepatitisa C (HCV)

Nema kliničkog iskustva s bolesnicima s aktivnom infekcijom HIV-om, HBV-om ili HCV-om.

Probir na HIV, aktivni HBV i aktivni HCV mora se provesti prije prikupljanja stanica za proizvodnju. Materijal prikupljen leukaferozom od bolesnika s aktivnom infekcijom HIV-om ili aktivnom infekcijom HCV-om neće se prihvatiti za proizvodnju (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nema kliničkog iskustva s bolesnicima s teškim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina ≤ 30 ml/min).

Starije osobe

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika starijih od 65 godina.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Breyanzi u djece i adolescenata u dobi ispod 18 godina nisu još ustanovljene.

Način primjene

Breyanzi je samo za intravensku primjenu.

Priprema lijeka Breyanzi

Prije odmrzavanja bočica mora se potvrditi da identitet bolesnika odgovara jedinstvenim identifikacijskim oznakama bolesnika na pošiljci, vanjskoj kutiji i certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC). Ukupni broj bočica koji je potrebno primijeniti također mora biti potvrđen specifičnim informacijama o bolesniku na certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC) (vidjeti dio 4.4). Tvrtku treba odmah kontaktirati u slučaju neslaganja podataka na naljepnicama s identifikacijskim oznakama bolesnika.

Primjena

- **NEMOJTE** upotrijebiti filter za leukodepleciju.
- Prije infuzije i tijekom razdoblja oporavka osigurajte dostupnost tocilizumaba i opreme za hitnu pomoć, ili odgovarajućeg zamjenskog lijeka u iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove.
- Provjerite podudara li se bolesnikov identitet s identifikacijskim oznakama bolesnika na naljepnici štrcaljke priloženoj uz certifikat koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC).
- Nakon što se komponente lijeka Breyanzi uvuku u štrcaljke, primijenite ih što prije. Ukupno vrijeme između vađenja iz zamrzivača i primjene bolesniku ne smije biti dulje od 2 sata.

Detaljne upute o pripremi, primjeni, mjerama koje je potrebno poduzeti u slučaju nehotičnog izlaganja i zbrinjavanju lijeka Breyanzi potražite u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Potrebno je razmotriti kontraindikacije kemoterapije za limfocitnu depleciju.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Moraju se primjenjivati zahtjevi u pogledu sljedivosti lijekova za naprednu terapiju koji se temelje na stanicama. Kako bi se poboljšala sljedivost, naziv lijeka, broj serije i ime liječenog bolesnika moraju se čuvati tijekom razdoblja od 30 godina nakon isteka roka valjanosti lijeka.

Autologna primjena

Lijek Breyanzi namijenjen je isključivo za autolognu primjenu i ni u kojem slučaju ne smije se primijeniti drugim bolesnicima. Lijek Breyanzi ne smije se primijeniti ako informacije na naljepnicama lijeka i certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC) ne odgovaraju identitetu bolesnika.

Razlozi za odgodu liječenja

Zbog rizika povezanih s liječenjem lijekom Breyanzi, infuziju treba odgoditi ako bolesnik ima neko od sljedećih stanja:

- neriješene ozbiljne štetne događaje (naročito plućne događaje, srčane događaje ili hipotenziju) uključujući one nakon prethodnih kemoterapija
- aktivne nekontrolirane infekcije ili upalne poremećaje
- aktivnu bolest transplantata protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GVHD).

U slučaju odgođene infuzije lijeka Breyanzi, vidjeti dio 4.2.

Doniranje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici liječeni lijekom Breyanzi ne smiju donirati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

Linfom središnjeg živčanog sustava (SŽS-a)

Nema iskustva s primjenom lijeka Breyanzi u bolesnika s primarnim limfomom SŽS-a. Postoji ograničeno kliničko iskustvo s primjenom lijeka Breyanzi u liječenju sekundarnog limfoma SŽS-a (vidjeti dio 5.1).

Prethodno liječenje anti-CD19 terapijom

Postoji ograničeno kliničko iskustvo s lijekom Breyanzi u bolesnika koji su već bili izloženi anti-CD19 terapiji (vidjeti dio 5.1). Dostupni su ograničeni klinički podaci o CD19-negativnim bolesnicima koji su liječeni lijekom Breyanzi. Bolesnici u kojih se imunohistokemijskom analizom ustanovi negativan status CD19 ipak mogu izražavati CD19. Potrebno je razmotriti potencijalne rizike i koristi povezane s primjenom lijeka Breyanzi u CD19-negativnih bolesnika.

Sindrom otpuštanja citokina

Nakon infuzije lijeka Breyanzi može se razviti sindrom otpuštanja citokina (CRS), uključujući smrtonosne ili životno opasne reakcije. U bolesnika koji su prethodno primili jednu liniju terapije za liječenje B-velikostaničnog limfoma (LBCL), medijan vremena do nastupa CRS-a bio je 4 dana (raspon: od 1 do 63 dana, s gornjom granicom zbog početka CRS-a, bez vrućice, zabilježenog u jednog bolesnika). U bolesnika koji su prethodno primili dvije ili više linija terapije za liječenje LBCL-a, medijan vremena do nastupa CRS-a bio je 4 dana (raspon: od 1 do 14 dana). Neki stupanj CRS-a razvio se u manje od polovice bolesnika liječenih lijekom Breyanzi (vidjeti dio 4.8).

U kliničkim je ispitivanjima veliko tumorsko opterećenje prije infuzije lijeka Breyanzi bilo povezano s većom incidencijom CRS-a.

Za liječenje CRS-a nakon infuzije lijeka Breyanzi primijenjeni su tocilizumab i/ili kortikosteroid (vidjeti dio 4.8).

Praćenje i liječenje CRS-a

CRS treba identificirati na temelju kliničke prezentacije. Bolesnike treba procijeniti i liječiti zbog drugih uzroka vrućice, hipoksije i hipotenzije.

Prije infuzije lijeka Breyanzi, na mjestu liječenja mora biti dostupna najmanje jedna doza tocilizumaba po bolesniku. Zdravstvena ustanova mora imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, zdravstvena ustanova mora imati pristup drugim odgovarajućim mjerama liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba. Tijekom prvog tjedna nakon infuzije lijeka Breyanzi, bolesnike je potrebno nadzirati 2 – 3 puta u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi zbog znakova i simptoma CRS-a. O učestalosti praćenja nakon prvog tjedna odlučuje liječnik, a praćenje se treba nastaviti još najmanje 4 tjedna nakon infuzije. Bolesnicima je potrebno

savjetovati da odmah potraže hitnu liječničku pomoć ako im se u bilo kojem trenutku pojave znakovi ili simptomi CRS-a i treba ih brzo liječiti.

Pri prvim znakovima CRS-a potrebno je uvesti potpuno liječenje, liječenje tocilizumabom ili tocilizumabom i kortikosteroidima, kako je navedeno u tablici 1. Breyanzi se nastavlja ekspanzirati i nakon primjene tocilizumaba i kortikosteroida (vidjeti dio 5.2).

U bolesnika u kojih se pojavi CRS, treba pažljivo nadzirati rad srca i organa sve dok se simptomi ne povuku. Kod teškog ili po život opasnog CRS-a, treba razmotriti nadzor na razini jedinice intenzivne njege i potpunu terapiju.

U bolesnika s teškim CRS-om ili CRS-om koji ne odgovara na terapiju, potrebno je razmotriti procjenu na hemofagocitnu limfohistiocitozu / sindrom aktivacije makrofaga (engl. *haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome*, HLH/MAS). Liječenje HLH/MAS-a provodi se prema smjernicama ustanove.

U slučaju sumnje na istodobnu neurološku toksičnost tijekom CRS-a, primijenite:

- kortikosteroide u skladu s agresivnijom intervencijom za liječenje prema stupnju CRS-a i neurološke toksičnosti kako je navedeno u tablicama 1 i 2
- tocilizumab prema opisu za stupanj CRS-a u tablici 1
- lijek protiv napadaja prema stupnju neurološke toksičnosti u tablici 2.

Tablica 1: Stupnjevi CRS-a i smjernice za liječenje

Stupanj CRS-a ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidi ^b
1. stupanj Vrućica	Ako nastupi kada je od infuzije prošlo 72 sata ili više, liječiti simptomatski. Ako je od infuzije prošlo manje od 72 sata, razmotriti primjenu tocilizumaba u dozi od 8 mg/kg i.v. tijekom 1 sata (ne smije prelaziti 800 mg).	Ako nastupi kada je od infuzije prošlo 72 sata ili više, liječiti simptomatski. Ako je od infuzije prošlo manje od 72 sata, razmotriti primjenu deksametazona u dozi od 10 mg i.v. svaka 24 sata.
2. stupanj Simptomi zahtijevaju i reagiraju na umjerenu intervenciju. Vrućica, potreba za kisikom manja od 40% frakcije udahnutog kisika (engl. <i>fraction of inspired oxygen</i> , FiO ₂) ili hipotenzija koja reagira na tekućine ili nisku dozu jednog vazopresora, ili toksičnost organa 2. stupnja.	Primijeniti tocilizumab u dozi od 8 mg/kg i.v. tijekom 1 sata (ne smije prelaziti 800 mg). Ako nema poboljšanja unutar 24 sata ili dođe do brze progresije, ponoviti primjenu tocilizumaba i povećati dozu i učestalost primjene deksametazona (10 – 20 mg i.v. svakih 6 do 12 sati). Ako nema poboljšanja ili se nastavi brza progresija, primijeniti maksimalnu dozu deksametazona, prijeći na visoku dozu od 2 mg/kg metilprednizolona, ako je potrebno. Nakon 2 doze tocilizumaba, razmotriti alternativne imunosupresive. Nemojte prelaziti 3 doze tocilizumaba u 24 sata ili ukupno 4 doze.	Ako je od infuzije prošlo 72 sata ili više, razmotriti primjenu deksametazona u dozi od 10 mg i.v. svakih 12 – 24 sata. Ako je od infuzije prošlo manje od 72 sata, primijeniti deksametazon u dozi od 10 mg i.v. svakih 12 – 24 sata.

Stupanj CRS-a ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidi ^b
3. stupanj Simptomi zahtijevaju i reagiraju na agresivnu intervenciju. Vrućica, potreba za kisikom veća ili jednaka 40% FiO ₂ ili hipotenzija koja zahtijeva visoku dozu ili više vazopresora ili toksičnost organa 3. stupnja ili transaminitis 4. stupnja.	Kao za 2. stupanj	Primijeniti deksametazon 10 mg i.v. svakih 12 sati.
	Ako nema poboljšanja unutar 24 sata ili dođe do brze progresije CRS-a, povećati dozu tocilizumaba i kortikosteroida kao za 2. stupanj.	
4. stupanj Simptomi opasni za život. Potrebna ventilacijska potpora ili kontinuirana venovenska hemodijaliza (engl. <i>continuous veno-venous haemodialysis</i> , CVVHD) ili toksičnost organa 4. stupnja (osim transaminitisa).	Kao za 2. stupanj	Primijeniti deksametazon u dozi od 20 mg i.v. svakih 6 sati.
	Ako nema poboljšanja unutar 24 sata ili dođe do brze progresije CRS-a, povećati dozu tocilizumaba i kortikosteroida kao za 2. stupanj.	

^a Lee i sur., 2014.

^b Ako se započne terapija kortikosteroidima, nastaviti s primjenom najmanje 3 doze ili do potpunog povlačenja simptoma i razmotriti postupno sniženje doze.

Neurološke nuspojave

Nakon liječenja lijekom Breyanzi, neurološke toksičnosti, uključujući sindrom neurotoksičnosti povezane s imunosnim efektorskim stanicama (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), koji može biti smrtonosan ili životno opasan, razvile su se istodobno s CRS-om, nakon povlačenja CRS-a ili u odsutnosti CRS-a. U bolesnika koji su prethodno primili jednu liniju terapije za liječenje LBCL-a, medijan vremena do nastupa prvog događaja bio je 8 dana (raspon: od 1 do 63 dana), dok je u bolesnika koji su prethodno primili dvije ili više linija terapije za liječenje LBCL-a medijan vremena do nastupa prvog događaja iznosio 9 dana (raspon: od 1 do 66 dana). Najčešći neurološki simptomi uključivali su encefalopatiju, tremor, afaziju, delirij, omaglicu i glavobolju (vidjeti dio 4.8).

Praćenje i liječenje neuroloških toksičnosti

Nakon infuzije bolesnike je potrebno nadzirati 2 – 3 puta tijekom prvog tjedna u specijaliziranoj zdravstvenoj ustanovi zbog znakova i simptoma neuroloških toksičnosti. O učestalosti praćenja nakon prvog tjedna odlučuje liječnik, a praćenje se treba nastaviti još najmanje 4 tjedna nakon infuzije. Bolesnicima je potrebno savjetovati da odmah potraže hitnu liječničku pomoć ako im se u bilo kojem trenutku pojave znakovi ili simptomi neurološke toksičnosti i treba ih brzo liječiti.

Ako se sumnja na neurološku toksičnost, treba je liječiti prema preporukama iz tablice 2. Potrebno je isključiti druge uzroke neuroloških simptoma, uključujući vaskularne događaje. Za teške ili životno opasne neurološke toksičnosti treba osigurati intenzivnu potpurnu terapiju.

U slučaju sumnje na istodobni CRS tijekom reakcije neurološke toksičnosti, primijenite:

- kortikosteroide u skladu s agresivnijom intervencijom za liječenje prema stupnju CRS-a i neurološke toksičnosti kako je navedeno u tablicama 1 i 2
- tocilizumab prema opisu za stupanj CRS-a u tablici 1
- lijek protiv napadaja prema stupnju neurološke toksičnosti u tablici 2.

Tablica 2: Smjernice za određivanje stupnja i liječenje neurološke toksičnosti (NT) / uključujući ICANS

Stupanj neurološke toksičnosti i prisutni simptomi ^a	Kortikosteroidi i antikonvulzivi
---	----------------------------------

Stupanj neurološke toksičnosti i prisutni simptomi ^a	Kortikosteroidi i antikonvulzivi
1. stupanj* Blagi ili asimptomatski ili ICE rezultat 7 – 9 ^b ili smanjeno stanje svijesti ^c : bolesnik se spontano budi.	Započeti primjenu nesedativnih antikonvulziva (npr. levetiracetam) za profilaksu napadaja. Ako je od infuzije prošlo 72 sata ili više, potrebno je promatrati. Ako je od infuzije prošlo manje od 72 sata, primijeniti deksametazon u dozi od 10 mg i.v. svakih 12 do 24 sata tijekom 2 do 3 dana.
2. stupanj* Umjereni ili ICE rezultat 3 – 6 ^b ili smanjeno stanje svijesti ^c : bolesnik se budi na zvuk glasa.	Započeti primjenu nesedativnih antikonvulziva (npr. levetiracetam) za profilaksu napadaja. Za postojeće simptome primijeniti deksametazon od 10 mg i.v. svakih 12 sati tijekom 2 do 3 dana ili dulje. Razmotriti postupno smanjivanje ukupne izloženosti kortikosteroidima koja je veća od 3 dana. Ako nema poboljšanja nakon 24 sata ili dođe do pogoršanja neurološke toksičnosti, povećajte dozu i/ili učestalost deksametazona do maksimalno 20 mg i.v. svakih 6 sati. Ako nema poboljšanja unutar dodatnih 24 sata ili dođe do brze progresije simptoma ili se razviju životno opasne komplikacije, primijeniti metilprednizolon (udarna doza 2 mg/kg, zatim doza od 2 mg/kg podijeljena za primjenu 4 puta na dan; postupno smanjivati dozu tijekom 7 dana).
3. stupanj* Težak ili medicinski značajan, ali ne neposredno opasan po život; hospitalizacija ili produljenje; onesposobljavajući ili ICE rezultat 0 – 2 ^b <i>ako je ICE rezultat 0, ali bolesnik se može probuditi (npr. budnost uz globalnu afaziju) i može obaviti procjenu</i> ili smanjeno stanje svijesti ^c : bolesnik se budi samo na taktilni podražaj ili napadaji ^c : • bilo koji klinički napadaj, žarišni ili generalizirani, koji se brzo povlači ili • nekonvulzivni napadaji na EEG-u koji se povlače uz intervenciju ili povišen intrakranijalni tlak ^c : žarišni/lokalni edem na snimkama živčanog sustava.	Započeti primjenu nesedativnih antikonvulziva (npr. levetiracetam) za profilaksu napadaja. Primijeniti deksametazon od 10 do 20 mg i.v. svakih 8 do 12 sati. Kortikosteroidi se ne preporučuju za izolirane glavobolje 3. stupnja. Ako nema poboljšanja nakon 24 sata ili dođe do pogoršanja neurološke toksičnosti, primijeniti metilprednizolon (doza i učestalost kao za 2. stupanj). Ako se sumnja na cerebralni edem, razmotriti hiperventilaciju i terapiju za hiperosmolarno stanje. Dati visoku dozu metilprednizolona (1 do 2 g, ponavljati svaka 24 sata ako je potrebno; postupno smanjivati kako je klinički indicirano) i ciklofosamid 1,5 g/m ² .

Stupanj neurološke toksičnosti i prisutni simptomi ^a	Kortikosteroidi i antikonvulzivi
4. stupanj* Životno opasno ili ICE rezultat 0 ^b ili smanjeno stanje svijesti ^c : - bolesnik se ne budi ili se budi samo na grube ili opetovane taktilne podražaje ili - stupor ili koma ili napadaji ^c : - dugotrajan, po život opasan napadaj (> 5 min) ili - opetovani klinički napadaji ili električna izbijanja između kojih nema povrata u početno stanje ili motorički nalazi ^c : - duboka žarišna motorička slabost, kao što su hemipareza ili parapareza ili povišen intrakranijalni tlak / edem mozga ^c , uz znakove/simptome kao što su: - difuzni edem mozga na snimkama živčanog sustava ili - položaj decerebracije ili dekortikacije ili - pareza šestog moždanog živca ili - edem papile ili - Cushingova trijada.	Započeti primjenu nesedativnih antikonvulziva (npr. levetiracetam) za profilaksu napadaja. Primijeniti deksametazon od 20 mg i.v. svakih 6 sati. Ako nema poboljšanja nakon 24 sata ili dođe do pogoršanja neurološke toksičnosti, primijeniti metilprednizolon (doza i učestalost kao za 2. stupanj). Ako se sumnja na cerebralni edem, razmotriti hiperventilaciju i terapiju za hiperosmolarno stanje. Dati visoku dozu metilprednizolona (1 – 2 g, ponavljati svaka 24 sata ako je potrebno; postupno smanjivati kako je klinički indicirano) i ciklofosfamid 1,5 g/m ² .

EEG = elektroencefalogram; ICE = encefalopatija povezana s imunosnim efektorskim stanicama

* NCI CTCAE ili ASTCT/ICANS kriteriji za stupnjevanje neuroloških toksičnosti

^a Liječenje se određuje prema najtežem događaju koji se ne može pripisati nijednom drugom uzroku.

^b Ako se bolesnik može probuditi i podvrgnuti procjeni ICE-a, treba procijeniti sljedeće: orijentaciju (bolesnik zna koja je godina i mjesec te u kojem se gradu i bolnici nalazi = 4 boda); imenovanje (bolesnik može imenovati 3 predmeta, npr. pokazati prstom na zidni sat, olovku, gumb = 3 boda); praćenje naredbi (npr. „pokažite 2 prsta” ili „zatvorite oči i isplazite jezik” = 1 bod); pisanje (sposobnost pisanja standardne rečenice = 1 bod); i pažnju (brojanje desetica unatrag od 100 = 1 bod). Ako se bolesnik ne može probuditi i nije sposoban obaviti procjenu ICE-a (ICANS 4. stupnja) = 0 bodova.

^c Ne može se pripisati nijednom drugom uzroku.

Infekcije i febrilna neutropenija

Breyanzi se ne smije primjenjivati u bolesnika s klinički značajnom aktivnom infekcijom ili upalnim poremećajem. Nakon što su primili ovaj lijek u bolesnika su se pojavile teške infekcije, uključujući životno opasne ili smrtonosne infekcije (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi infekcije prije i nakon primjene lijeka i odgovarajuće liječili. Profilaktičke protumikrobne lijekove treba davati u skladu sa standardnim smjernicama ustanove.

U bolesnika je nakon liječenja lijekom Breyanzi opažena febrilna neutropenija (vidjeti dio 4.8), koja može biti istodobna s CRS-om. U slučaju febrilne neutropenije, potrebno je procijeniti infekciju i liječiti antibioticima širokog spektra, tekućinama i drugim potpornim liječenjem kako je medicinski indicirano.

Bolesnici liječeni lijekom Breyanzi mogu biti pod povećanim rizikom od teških/smrtonosnih infekcija bolešću COVID-19. Bolesnike je potrebno upozoriti na važnost mjera sprječavanja zaraze.

Reaktivacija virusa

U imunosuprimiranih bolesnika može doći do reaktivacije virusa (npr. HBV-a, humanog herpesvirusa tipa 6 [HHV-6]).

Manifestacije reaktivacije virusa mogu otežati i odgoditi dijagnozu i odgovarajuće liječenje štetnih događaja povezanih s CAR T-stanicama. Kako bi se lakše uočila razlika između tih manifestacija i štetnih događaja povezanih s CAR T-stanicama, potrebno je provesti odgovarajuću dijagnostičku obradu.

U bolesnika liječenih lijekovima usmjerenim protiv B-stanica može doći do reaktivacije HBV-a, zbog čega se u nekim slučajevima pojavljuju fulminantni hepatitis, zatajenje jetre i smrt. U bolesnika s HBV-om u anamnezi preporučuje se profilaktička antivirusna supresivna terapija tijekom i nakon terapije lijekom Breyanzi kako bi se spriječila reaktivacija HBV-a (vidjeti dio 5.1).

Serološko testiranje

Probir na HBV, HCV i HIV mora se provesti prije prikupljanja stanica za proizvodnju (vidjeti dio 4.2).

Produljene citopenije

Bolesnici mogu imati citopenije tijekom nekoliko tjedana nakon kemoterapije za limfocitnu depleciju i primanja lijeka Breyanzi (vidjeti dio 4.8). Krvna slika mora se nadzirati prije i nakon primjene lijeka Breyanzi. Produljene citopenije treba liječiti u skladu s kliničkim smjernicama.

Hipogamaglobulinemija

U bolesnika koji prime Breyanzi može se pojaviti aplazija B-stanica koja dovodi do hipogamaglobulinemije. Hipogamaglobulinemija je vrlo često opažena u bolesnika liječenih lijekom Breyanzi (vidjeti dio 4.8). Nakon liječenja potrebno je pratiti razine imunoglobulina i liječiti prema kliničkim smjernicama, uključujući mjere opreza za infekcije, antibiotsku profilaksu i/ili nadoknadu imunoglobulina.

Sekundarne zloćudne bolesti, uključujući one podrijetlom iz T-stanica

Bolesnici liječeni lijekom Breyanzi mogu razviti sekundarne zloćudne bolesti. Prijavljene su zloćudne bolesti T-stanica nakon liječenja hematoloških zloćudnih bolesti terapijom CAR T-stanicama usmjerenim na antigene BCMA ili CD19, uključujući lijek Breyanzi. Zloćudne bolesti T-stanica, uključujući one pozitivne na CAR, prijavljene su u razdoblju od nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon primjene terapije CAR T-stanicama usmjerenim na antigene CD19 ili BCMA. Prijavljeni su smrtni ishodi. Bolesnike treba pratiti tijekom cijelog života zbog moguće pojave sekundarnih zloćudnih bolesti. U slučaju da se razvije sekundarni malignitet s podrijetlom u T-stanicama, potrebno je kontaktirati tvrtku kako bi se dobile upute o prikupljanju uzoraka tumora za testiranje.

Sindrom lize tumora (SLT)

SLT se može pojaviti u bolesnika liječenih CAR T-staničnim terapijama. Kako bi se smanjio rizik od razvoja SLT-a, bolesnici s povišenim vrijednostima mokraćne kiseline ili velikim tumorskim opterećenjem trebaju primati alopurinol ili neku zamjensku profilaksu prije infuzije lijeka Breyanzi. Znakove i simptome SLT-a valja pratiti i liječiti u skladu s kliničkim smjernicama.

Reakcije preosjetljivosti

Kod primjene infuzije lijeka Breyanzi moguće su alergijske reakcije. Ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju, mogu biti uzrokovane dimetilsulfoksidom.

Prijenos uzročnika infekcije

Iako se lijeku Breyanzi ispituje sterilnost i prisutnost mikoplazmi, postoji rizik od prijenosa uzročnika infekcije. Stoga zdravstveni radnici koji primjenjuju Breyanzi moraju pratiti bolesnike kako bi uočili znakove i simptome infekcija nakon liječenja i, prema potrebi, liječiti ih na odgovarajući način.

Interferencija s virološkim testiranjem

Zbog ograničenog broja i kratkih sekvenci identičnih genetskih informacija između lentivirusnog vektora koji se koristi za proizvodnju lijeka Breyanzi i HIV-a, neki komercijalni testovi za otkrivanje nukleinske kiseline (engl. *nucleic acid tests*, NAT) HIV-a mogu dati lažno pozitivan rezultat.

Prethodna transplantacija matičnih stanica (bolest transplantata protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GVHD))

Bolesnike kojima je provedena transplantacija alogenih matičnih stanica i imaju aktivan akutni ili kronični GVHD ne preporučuje se liječiti lijekom Breyanzi zbog potencijalnog rizika da Breyanzi pogorša GVHD.

Dugotrajno praćenje

Očekuje se da će bolesnici biti uključeni u registar i praćeni u registru kako bi se bolje razumjela dugoročna sigurnost i djelotvornost lijeka Breyanzi.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži 12,5 mg natrija po bočici, što odgovara 0,6% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 0,2 mmol (ili 6,5 mg) kalija po bočici. O tome treba voditi računa u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega ili bolesnika na prehrani s ograničenjem unosa kalija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija u ljudi.

Monoklonska protutijela usmjerena protiv receptora epidermalnog čimbenika rasta (anti-EGFR monoklonska protutijela)

Na dugotrajnu prisutnost CAR T-stanica može utjecati kasnija primjena anti-EGFR monoklonskih protutijela. Međutim, ograničeni su podaci o kliničkoj primjeni anti-EGFR monoklonskih protutijela u bolesnika liječenih lijekom Breyanzi.

Živa cjepiva

Sigurnost imunizacije živim cjepivima tijekom ili nakon terapije lijekom Breyanzi nije bila ispitivana. Kao mjera opreza, cijepljenje živim cjepivima ne preporučuje se tijekom najmanje 6 tjedana prije početka kemoterapije za limfocitnu depleciju, tijekom terapije lijekom Breyanzi i do imunskog oporavka nakon liječenja.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija kod muškaraca i žena

Status trudnoće za žene u reproduktivnoj dobi potrebno je provjeriti testom na trudnoću prije početka liječenja lijekom Breyanzi.

Za informacije o potrebi za učinkovitom kontracepcijom u bolesnika koji primaju kemoterapiju za limfocitnu depleciju, vidjeti informacije za propisivanje fludarabina i ciklofosfamida.

Nema dovoljno podataka o izloženosti kako bi se pružila preporuka o trajanju kontracepcije nakon liječenja lijekom Breyanzi.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lizokaptagen maraleucela u trudnica. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti na životinjama kako bi se procijenilo može li on uzrokovati oštećenje fetusa ako se primjenjuje trudnicama (vidjeti dio 5.3).

Nije poznato ima li lizokaptagen maraleucel potencijal za prijenos na fetus. Na temelju mehanizma djelovanja, ako transducirane stanice prolaze kroz posteljicu, mogu uzrokovati toksičnost za fetus, uključujući limfocitopeniju B-stanica. Prema tome, ne preporučuje se primjena lijeka Breyanzi u trudnica ili žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Trudnice treba upoznati s mogućim rizicima za fetus. Trudnoću nakon liječenja lijekom Breyanzi treba razmotriti s nadležnim liječnikom.

Treba razmotriti procjenu razina imunoglobulina i B-stanica u novorođenčadi liječenih majki.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lizokaptagen maraleucel u majčino mlijeko ili prenosi na dojenče. Žene koje doje treba obavijestiti o mogućem riziku za dojenče.

Plodnost

Ne postoje podaci o učinku lizokaptagen maraleucela na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Breyanzi može značajno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Zbog mogućih neuroloških događaja zbog primjene lijeka Breyanzi, uključujući izmijenjen mentalni status ili napadaje, bolesnici koji primaju lijek Breyanzi trebaju se suzdržati od upravljanja vozilima ili rukovanja teškim ili potencijalno opasnim strojevima najmanje 8 tjedana nakon infuzije lijeka Breyanzi.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Bolesnici koji su prethodno primili jednu liniju terapije za liječenje LBCL-a

Nuspojave opisane u ovom dijelu, zabilježene u 177 bolesnika koji su primili infuziju lijeka Breyanzi, odnose se na 3 objedinjena ispitivanja: TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] i TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohorta 2].

Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja bile su neutropenija (71%), anemija (45%), CRS (45%) i trombocitopenija (43%).

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su CRS (12%), neutropenija (3%), poremećaj prouzročen bakterijskom infekcijom (3%), infekcija nespecificiranim patogenom (3%), trombocitopenija (2%), febrilna neutropenija (2%), pireksija (2%), afazija (2%), glavobolja (2%), stanje konfuzije (2%), plućna embolija (2%), anemija (1%), krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta (1%) i tremor (1%).

Najčešće nuspojave 3. ili višeg stupnja uključivale su neutropeniju (68%), trombocitopeniju (33%), anemiju (31%), limfopeniju (17%), leukopeniju (17%), febrilnu neutropeniju (5%) i bakterijske infekcije (5%).

Bolesnici koji su prethodno primili dvije ili više linija terapije za liječenje LBCL-a

Nuspojave opisane u ovom dijelu, zabilježene u 384 bolesnika koja su primila infuziju lijeka Breyanzi, odnose se na 4 objedinjena ispitivanja: (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohorte 1, 3 i 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] i OUTREACH [017007].

Najčešće nuspojave bilo kojeg stupnja bile su neutropenija (68%), anemija (45%), CRS (38%), umor (37%) i trombocitopenija (36%).

Najčešće ozbiljne nuspojave bile su CRS (18%), infekcija nespecificiranim patogenom (6%), pireksija (4%), encefalopatija (4%), febrilna neutropenija (4%), neutropenija (3%), trombocitopenija (3%), afazija (3%), poremećaj prouzročen bakterijskom infekcijom (3%), tremor (3%), stanje konfuzije (3%), anemija (2%) i hipotenzija (2%).

Najčešće nuspojave 3. ili višeg stupnja uključivale su neutropeniju (64%), anemiju (34%), trombocitopeniju (29%), leukopeniju (25%), limfopeniju (9%), infekciju nespecificiranim patogenom (8%) i febrilnu neutropeniju (8%).

Tablični popis nuspojava

Učestalosti nuspojava temelje se na objedinjenim podacima iz 6 ispitivanja (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohorte 1, 2, 3 i 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003] i PILOT [017006]) provedenima u rasponu doza 44 – 120 x 10⁶ CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica u 561 odraslog bolesnika i iz izvješća nakon stavljanja lijeka u promet s R/R LBCL-om definiranim kao DLBCL, HGBCL, PMBCL i FL3B, koji su primili dozu lizokaptagen maraleucela. Učestalosti nuspojava iz kliničkih ispitivanja temelje se na učestalostima štetnih događaja svih uzroka, pri čemu udio događaja u nekoj nuspojavi može biti drugog uzroka.

Zabilježene nuspojave prikazane su u nastavku. Navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane redoslijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 3. Nuspojave lijeka zabilježene uz primjenu lijeka Breyanzi

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Infekcije i infestacije ^a	vrlo često	infekcije nespecificiranim patogenom bakterijske infekcije
	često	virusne infekcije gljivične infekcije
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	manje često	sekundarna zloćudna bolest podrijetlom iz T-stanica
Poremećaji krvi i limfnog sustava	vrlo često	neutropenija anemija trombocitopenija leukopenija limfopenija
	često	febrilna neutropenija hipofibrinogenemija
	manje često	pancitopenija

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji imunosnog sustava	vrlo često	sindrom otpuštanja citokina hipogamaglobulinemija
	manje često	hemofagocitna limfohistiocitoza
Poremećaji metabolizma i prehrane	često	hipofosfatemija
	manje često	sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji	vrlo često	nesanica
	često	delirij ^b anksioznost
Poremećaji živčanog sustava	vrlo često	glavobolja ^c encefalopatija ^d omaglica ^e tremor ^f
	često	afazija ^g periferna neuropatija ^h poremećaj vida ⁱ ataksija ^j poremećaj okusa ^k cerebelarni sindrom ^l cerebrovaskularni poremećaj ^m napadaj ⁿ
	manje često	paraliza lica edem mozga
	nepoznato	sindrom neurotoksičnosti povezane s imunosnim efektorskim stanicama*
Srčani poremećaji	vrlo često	tahikardija
	često	aritmija ^o
	manje često	kardiomiopatija
Krvožilni poremećaji	vrlo često	hipotenzija
	često	hipertenzija tromboza ^p
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	vrlo često	kašalj dispneja ^q
	često	pleuralni izljev hipoksija
	manje često	plućni edem
Poremećaji probavnog sustava	vrlo često	mučnina proljev konstipacija bol u abdomenu povraćanje
	često	gastrointestinalno krvarenje ^r
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	često	osip
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	često	akutno oštećenje bubrega ^s
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	vrlo često	umor pireksija edem ^t
	često	zimica
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije	često	reakcija povezana s infuzijom

* Podaci o događaju nisu sustavno prikupljeni u kliničkim ispitivanjima.

^a Infekcije i infestacije razvrstane su prema MedDRA-inom pojmu više razine.

- ^b Delirij uključuje agitaciju, delirij, deluzije, dezorijentiranost, halucinacije, vizualne halucinacije, iritabilnost, nemir.
- ^c Glavobolja uključuje glavobolju, migrenu, migrenu s aurom, sinusnu glavobolju.
- ^d Encefalopatija uključuje amneziju, kognitivni poremećaj, stanje konfuzije, poremećaj depersonalizacije/derealizacije, smanjenu razinu svijesti, poremećaj pozornosti, encefalopatiju, zaravnjeni afekt, letargiju, leukoencefalopatiju, gubitak svijesti, oštećenje pamćenja, mentalno oštećenje, promjene mentalnog statusa, paranoju, somnolenciju, stupor.
- ^e Omaglica uključuje omaglicu, posturalnu omaglicu, presinkopu, sinkopu.
- ^f Tremor uključuje esencijalni tremor, intencijski tremor, tremor u mirovanju, tremor.
- ^g Afazija uključuje afaziju, dezorganiziran govor, dizartriju, disfoniju, usporen govor.
- ^h Periferna neuropatija uključuje demijelinizacijsku polineuropatiju, hiperesteziju, hipoesteziju, hiporefleksiju, perifernu neuropatiju, paresteziju, perifernu motoričku neuropatiju, perifernu senzornu neuropatiju, gubitak osjeta.
- ⁱ Poremećaj vida uključuje sljepoću, unilateralnu sljepoću, kljenut očnih mišića, midrijazu, nistagmus, zamagljen vid, defekt vidnog polja, oštećenje vida.
- ^j Ataksija uključuje ataksiju, poremećaj hoda.
- ^k Poremećaj okusa uključuje disgeuziju, poremećaj okusa.
- ^l Cerebelarni sindrom uključuje poremećaj ravnoteže, disdiadohokinezu, diskineziju, dizmetriju, oštećenje koordinacije oko-ruka.
- ^m Cerebrovaskularni poremećaj uključuje cerebralni infarkt, cerebralnu vensku trombozu, intrakranijalnu hemoragiju, tranzitorni ishemijski napadaj.
- ⁿ Napadaj uključuje napadaj, status epileptikus.
- ^o Aritmija uključuje aritmiju, fibrilaciju atrija, potpuni atrioventrikularni blok, atrioventrikularni blok drugog stupnja, supraventrikularnu tahikardiju, ventrikularnu tahikardiju.
- ^p Tromboza uključuje duboku vensku trombozu, emboliju, vensku emboliju, plućnu emboliju, trombozu, trombozu šuplje vene, vensku trombozu, vensku trombozu ekstremiteta.
- ^q Dispneja uključuje akutno zatajenje disanja, dispneju, dispneju pri naporu, zatajenje disanja.
- ^r Gastrointestinalno krvarenje uključuje želučano krvarenje, krvarenje iz želučanog vrieda, gastrointestinalno krvarenje, hematohezijsku, krvarenje iz donjeg dijela gastrointestinalnog trakta, melenu, rektalno krvarenje, krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta.
- ^s Akutno oštećenje bubrega uključuje akutno oštećenje bubrega, povišen kreatinin u krvi, smanjenu brzinu glomerularne filtracije, zatajenje bubrega, oštećenje funkcije bubrega, oštećenje bubrega.
- ^t Edem uključuje generalizirani edem, lokalizirani edem, edem, genitalni edem, periferni edem, periferno oticanje, edem skrotuma, oticanje.

Opis odabranih nuspojava

Sindrom otpuštanja citokina

Od bolesnika koji su prethodno primili jednu liniju terapije za LBCL, CRS je zabilježen u 45% bolesnika od kojih je u 1% CRS bio 3. stupnja (bez smrtnih ishoda). Medijan vremena do početka iznosio je 4 dana (raspon: od 1 do 63 dana, s gornjom granicom zbog početka CRS-a, bez vrućice, zabilježenom u jednog bolesnika), a medijan trajanja CRS-a iznosio je 4 dana (raspon: od 1 do 16 dana).

Najčešće manifestacije CRS-a uključivale su pireksiju (44%), hipotenziju (12%), zimicu (5%), hipoksiju (5%), tahikardiju (4%), glavobolju (3%) i umor (2%).

U kliničkim ispitivanjima, 42 od 177 (24%) bolesnika primilo je tocilizumab i/ili kortikosteroid za liječenje CRS-a nakon infuzije lijeka Breyanzi. Osamnaest (10%) bolesnika primilo je samo tocilizumab, 24 (14%) ih je primilo tocilizumab i kortikosteroid, a nijedan bolesnik nije primio samo kortikosteroide.

Od bolesnika koji su prethodno primili dvije ili više linija terapije za liječenje LBCL-a, CRS je zabilježen u 38% bolesnika od kojih je u 2% CRS bio 3. ili 4. stupnja (teški ili životno opasan). Nije bilo smrtnih ishoda. Među bolesnicima koji su umrli nakon što su primili lijek Breyanzi, u 4 bolesnika događaji CRS-a bili su prisutni u vrijeme smrti. Medijan vremena do početka iznosio je 4 dana (raspon: od 1 do 14 dana), a medijan trajanja CRS-a iznosio je 5 dana (raspon: od 1 do 17 dana).

Najčešće manifestacije CRS-a uključivale su pireksiju (38%), hipotenziju (18%), tahikardiju (13%), zimicu (9%) i hipoksiju (8%).

U kliničkim ispitivanjima, 74 od 384 (19%) bolesnika primilo je tocilizumab i/ili kortikosteroid za liječenje CRS-a nakon infuzije lijeka Breyanzi. Trideset i sedam (10%) bolesnika primilo je samo tocilizumab, 29 (8%) ih je primilo tocilizumab i kortikosteroid, a 8 (2%) bolesnika primilo je samo kortikosteroide. Vidjeti dio 4.4 za smjernice o praćenju i zbrinjavanju.

Neurološke nuspojave

U bolesnika koji su prethodno primili jednu liniju terapije za liječenje LBCL-a, neurološke toksikosti povezane s CAR T-stanicama pojavile su se prema procjeni ispitivača u 18% bolesnika koji su primili lijek Breyanzi, uključujući one 3. stupnja u 5% bolesnika (bez smrtnih ishoda). Medijan vremena do nastupa prvog događaja iznosio je 8 dana (raspon: od 1 do 63 dana); 97% svih neuroloških toksikosti pojavilo se u prvih 8 tjedana nakon infuzije lijeka Breyanzi. Medijan trajanja neuroloških toksikosti iznosio je 6 dana (raspon: od 1 do 89 dana).

Najčešće neurološke toksikosti uključivale su encefalopatiju (10%), tremor (8%), afaziju (5%), omaglicu (2%) i glavobolju (1%).

Od bolesnika koji su prethodno primili dvije ili više linija terapije za liječenje LBCL-a, neurološke toksikosti povezane s CAR T-stanicama pojavile su se prema procjeni ispitivača u 26% bolesnika koji su primili lijek Breyanzi, uključujući one 3. ili 4. stupnja u 10% bolesnika (nije bilo smrtnih ishoda). Medijan vremena do nastupa prvog događaja iznosio je 9 dana (raspon: od 1 do 66 dana); 99% svih neuroloških toksikosti pojavilo se unutar prvih 8 tjedana nakon infuzije lijeka Breyanzi. Medijan trajanja neuroloških toksikosti iznosio je 10 dana (raspon: od 1 do 84 dana).

Najčešće neurološke toksikosti uključivale su encefalopatiju (18%), tremor (9%), afaziju (8%), delirij (7%), glavobolju (4%), ataksiju (3%) i omaglicu (3%). U bolesnika liječenih lijekom Breyanzi zabilježeni su i napadaji (2%) i cerebralni edem (0,3%). Vidjeti dio 4.4 za smjernice o praćenju i zbrinjavanju neuroloških toksikosti.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su događaji ICANS-a sa smrtnim ishodom.

Febrilna neutropenija i infekcije

Nakon što su primili Breyanzi, febrilna neutropenija opažena je u 7% bolesnika koji su prethodno primili jednu liniju terapije za liječenje LBCL-a i u 9% onih koji su prethodno primili dvije ili više linija terapije.

U bolesnika koji su prethodno primili jednu liniju terapije za liječenje LBCL-a, infekcije (svih stupnjeva) pojavile su se u 25% bolesnika. Infekcije 3. ili višeg stupnja pojavile su se u 10% bolesnika. Infekcije nespecificiranim patogenom 3. ili višeg stupnja pojavile su se u 3% bolesnika, bakterijske infekcije u 5%, virusne infekcije u 2% bolesnika, a gljivične infekcije ni u jednog bolesnika.

U bolesnika koji su prethodno primili dvije ili više linija terapije za liječenje LBCL-a, infekcije (svih stupnjeva) pojavile su se u 38% bolesnika. Infekcije 3. ili višeg stupnja pojavile su se u 12% bolesnika. Infekcije nespecificiranim patogenom 3. ili višeg stupnja pojavile su se u 8% bolesnika, bakterijske infekcije u 4%, a virusne i gljivične infekcije u 1% bolesnika.

Oportunističke infekcije (svih stupnjeva) zabilježene su u 2% od 177 bolesnika liječenih lijekom Breyanzi koji su prethodno primili jednu liniju terapije za liječenje LBCL-a, s time da su se oportunističke infekcije 3. ili višeg stupnja pojavile u 1% bolesnika. Oportunističke infekcije (svih stupnjeva) zabilježene su u 3% od 384 bolesnika liječena lijekom Breyanzi koja su prethodno primila dvije ili više linija terapije za liječenje LBCL-a, s time da su se oportunističke infekcije 3. ili višeg stupnja pojavile u 1% bolesnika.

U 177 bolesnika liječenih lijekom Breyanzi koji su prethodno primili jednu liniju terapije za liječenje LBCL-a nisu zabilježene infekcije sa smrtnim ishodom. U objedinjenima ispitivanjima LBCL-a, među 384 bolesnika liječena lijekom Breyanzi koji su prethodno primili dvije ili više linija terapije za liječenje LBCL-a zabilježene su 4 infekcije sa smrtnim ishodom, od kojih je 1 prijavljena kao oportunistička infekcija sa smrtnim ishodom. Vidjeti dio 4.4 za smjernice o praćenju i zbrinjavanju.

Produljene citopenije

U bolesnika koji su prethodno primili jednu liniju terapije za liječenje LBCL-a, citopenije 3. ili višeg stupnja prisutne 35. dan nakon primjene lijeka Breyanzi zabilježene su u 35% bolesnika, a uključivale su trombocitopeniju (28%), neutropeniju (26%) i anemiju (9%).

Od ukupno 177 bolesnika liječenih u ispitivanjima TRANSFORM, PILOT i TRANSCEND WORLD (kohorta 2) u kojih su laboratorijski nalazi 35. dana pokazivali trombocitopeniju 3. – 4. stupnja (n = 50) ili neutropeniju 3. – 4. stupnja (n = 26) ili anemiju 3. – 4. stupnja (n = 15), i za koje su bili dostupni laboratorijski podaci za citopeniju iz razdoblja praćenja, medijan vremena (min, maks) do povlačenja simptoma (citopenija se oporavila do 2. ili nižeg stupnja) iznosio je u danima: za trombocitopeniju 31 dan (4; 309); neutropeniju 31 dan (17; 339) i anemiju 22 dana (4; 64).

U bolesnika koji su prethodno primili dvije ili više linija terapije za liječenje LBCL-a, citopenije 3. ili višeg stupnja prisutne 29. dan nakon primjene lijeka Breyanzi zabilježene su u 38% bolesnika, a uključivale su trombocitopeniju (31%), neutropeniju (21%) i anemiju (7%). Vidjeti dio 4.4 za smjernice o praćenju i zbrinjavanju.

Od ukupno 384 bolesnika liječenih u ispitivanjima TRANSCEND, TRANSCEND WORLD (kohorte 1, 3 i 7), PLATFORM i OUTREACH u kojih su laboratorijski nalazi 29. dana pokazivali trombocitopeniju 3. – 4. stupnja (n = 117) ili neutropeniju 3. – 4. stupnja (n = 80) ili anemiju 3. – 4. stupnja (n = 27), i za koje su bili dostupni laboratorijski podaci za citopeniju iz razdoblja praćenja, medijan vremena (min, maks) do povlačenja simptoma (citopenija se oporavila do 2. ili nižeg stupnja) iznosio je u danima: za trombocitopeniju 30 dana (2; 329); neutropeniju 29 dana (3; 337) i anemiju 15 dana (3; 78).

Hipogamaglobulinemija

U bolesnika koji su prethodno primili jednu liniju terapije za liječenje LBCL-a, štetni događaj hipogamaglobulinemije nastao je u 7% bolesnika. U bolesnika koji su prethodno primili dvije ili više linija terapije za liječenje LBCL-a, štetni događaj hipogamaglobulinemije zabilježen je u 11% bolesnika. Vidjeti dio 4.4 za smjernice o praćenju i zbrinjavanju.

Imunogeničnost

Breyanzi ima potencijal potaknuti nastanak protutijela na lijek. Humoralna imunogeničnost lijeka Breyanzi mjerena je određivanjem anti-CAR protutijela prije i poslije primjene. U bolesnika koji su prethodno primili jednu liniju terapije za liječenje LBCL-a (ispitivanja TRANSFORM, PILOT i TRANSCEND WORLD, kohorta 2) postojeća protutijela na terapiju (engl. *anti-therapeutic antibodies*, ATA) otkrivena su u 0,6% (1/169) bolesnika, a ATA izazvana liječenjem u 4% (7/168) bolesnika. U objedinjenim ispitivanjima bolesnika koji su prethodno primili dvije ili više linija terapije za liječenje LBCL-a (TRANSCEND i TRANSCEND WORLD, kohorte 1 i 3), postojeća ATA otkrivena su u 9% (29/309) bolesnika, a ATA izazvana ili pojačana liječenjem u 16% (48/304) bolesnika. Zbog ograničenog broja bolesnika koji su imali ATA, odnos između statusa ATA i djelotvornosti, sigurnosti ili farmakokinetike nije bio utvrđen.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nisu dostupni podaci iz kliničkih ispitivanja o predoziranju lijekom Breyanzi.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: drugi antineoplastični lijekovi, ATK oznaka: L01XL08

Mehanizam djelovanja

Breyanzi je genetički modificirana autologna stanična imunoterapija usmjerena na CD19 koja se primjenjuje kao definirani sastav kako bi se smanjila varijabilnost u dozi CD8+ i CD4+ T-stanica. CAR se sastoji od jednolančanog varijabilnog fragmenta (scFv) dobivenog iz mišjeg FMC63 monoklonskog protutijela, zglobne regije IgG4, transmembranske domene CD28, kostimulacijske domene 4-1BB (CD137) i aktivacijske domene CD3 zeta. Za pokretanje aktivacije T-stanica i protutumorske aktivnosti ključna je signalizacija CD3 zeta, dok 4-1BB (CD137) signalizacija povećava ekspanziju i perzistenciju lijeka Breyanzi (vidjeti također dio 5.2).

Vežanje CAR-a za CD19 izražen na površini stanice tumora i normalnih B-stanica inducira aktivaciju i proliferaciju CAR T-stanica, otpuštanje proupalnih citokina i citotoksično ubijanje ciljnih stanica.

Klinička djelotvornost i sigurnost

TRANSFORM

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Breyanzi uspoređene su sa standardnim protokolom (engl. *standard of care*, SOC) u ispitivanju TRANSFORM (BCM-003), randomiziranom, otvorenom multicentričnom ispitivanju faze 3, provedenom na usporednim skupinama odraslih bolesnika s B-velikostaničnim ne-Hodgkinovim limfomom koji je bio primarno refraktoran ili u relapsu unutar 12 mjeseci od inicijalne terapije. Bolesnici su bili kandidati za transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica (THMS). Standardni protokol sastojao se od posljednje linije (engl. *salvage*) imunokemoterapije nakon koje je slijedila visokodozna kemoterapija (engl. *high-dose chemotherapy*, HDCT) i transplantacija autolognih hematopoetskih matičnih stanica. U ispitivanje su uključeni bolesnici s difuznim B-velikostaničnim limfomom (DLBCL) koji nije drugačije specificiran (engl. *not otherwise specified*, NOS), novim ili transformiranim indolentnim NHL-om, B-staničnim limfomom visokog stupnja s preraspodjelama MYC i BCL2 i/ili BCL6 histološkog tipa DLBCL (limfom s dvostrukom/trostrukom translokacijom), primarnim medijastinalnim B-velikostaničnim limfomom (PMBCL), B-velikostaničnim limfomom s brojnim T-stanicama/histiocitima (engl. *T cell/histiocyte rich large B cell lymphoma*, THRBCL) ili folikularnim limfomom stupnja 3B (FL3B), prema klasifikaciji SZO-a iz 2016. godine. U ispitivanje su bili uključeni bolesnici kojima je funkcionalni status prema ljestvici Istočne onkološke suradne skupine (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) iznosio ≤ 1 , a bolesnici sa sekundarnim limfomom SŽS-a mogli su biti uključeni u ispitivanje BCM-003 ako je prema mišljenju ispitivača za pojedinog bolesnika omjer koristi i rizika bio pozitivan.

Kriteriji uključenja i isključenja određeni su tako da se osigura adekvatna funkcija organa i krvna slika za THMS. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s vrijednostima klirensa kreatinina nižim od 45 ml/min, alanin aminotransferaze (ALT) > 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) ili ejekeijske frakcije lijeve klijetke (engl. *left ventricular ejection fraction*, LVEF) $< 40\%$, s apsolutnim brojem neutrofila (ABN) $< 1,0 \times 10^9$ stanica/l i trombocita $< 50 \times 10^9$ stanica/l pri čemu koštana srž nije bila zahvaćena.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1 : 1 u skupinu koja je primala Breyanzi i skupinu liječenu standardnim protokolom (SOC). Randomizacija je bila stratificirana na temelju odgovora na prvu liniju terapije i međunarodnog prognostičkog indeksa prilagođenog za dob prije druge linije terapije, (engl. *secondary age adjusted international prognostic index*, sAAIPI) (od 0 do 1 naspram od 2 do 3). Za bolesnike randomizirane u skupinu koja je primala Breyanzi određeno je da će primiti kemoterapiju za limfocitnu depleciju koja se sastojala od istodobne primjene fludarabina 30 mg/m² na dan i ciklofosfamida 300 mg/m² na dan tijekom 3 dana, a zatim infuziju lijeka Breyanzi 2 do 7 dana nakon završene kemoterapije za limfocitnu depleciju.

U skupini koja je primala Breyanzi, između afereze i početka kemoterapije za limfocitnu depleciju bila je dopuštena prijelazna kemoterapija (engl. *bridging chemotherapy*) s 1 ciklusom imunokemoterapije (tj. rituksimab, deksametazon, citarabin i cisplatin [R-DHAP], rituksimab, ifosfamid, karboplatin i etopozid [R-ICE] ili rituksimab, gemcitabin, deksametazon i cisplatin [R-GDP]). Za sve bolesnike randomizirane u skupinu SOC određeno je da će primiti 3 ciklusa posljednje linije imunokemoterapije (tj. R-DHAP, R-ICE ili R-GDP). Bolesnicima s odgovorom (potpuni odgovor [engl. *complete response*, CR] i djelomičan odgovor [engl. *partial response*, PR]) nakon 3 ciklusa trebala se provesti visokodozna kemoterapija (HDCT) i transplantacija autolognih hematopoetskih matičnih stanica. Bolesnici liječeni standardnim protokolom (SOC) mogli su primiti Breyanzi ako nisu postigli CR ili PR nakon 3 ciklusa posljednje linije imunokemoterapije, ako je u nekom trenutku bolest napredovala, ili ako je bolesnik morao započeti s novim liječenjem zbog upitne djelotvornosti.

Od 92 bolesnika randomizirana u skupinu koja je primala Breyanzi, 58 (63%) bolesnika primilo je antitumorsku terapiju radi kontrole bolesti (prijelazna terapija), 89 (97%) bolesnika primilo je Breyanzi, a 1 bolesnik (1%) primio je lijek koji nije ispunjavao zahtjeve specifikacije. Dva bolesnika nisu primila Breyanzi. Od ta 2 (2%) bolesnika, 1 (1%) nije primio Breyanzi zbog greške u proizvodnji, a 1 (1%) je povukao pristanak prije liječenja. Medijan doze lijeka Breyanzi iznosio je $99,9 \times 10^6$ CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica (raspon: od 97 do 103×10^6 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica).

Od 92 bolesnika randomizirana na SOC, liječenje je započeo 91 bolesnik (99%). Jedan bolesnik (1%) povukao je pristanak prije početka liječenja. Imunokemoterapija, visokodozna kemoterapija (HDCT) i transplantacija hematopoetskih matičnih stanica provedene su u 43 (47%) bolesnika. Pedeset osam (63%) bolesnika nastavilo je sudjelovati da bi, nakon neuspjelog liječenja SOC-om, primili Breyanzi.

Analize djelotvornosti temeljile su se na analizi podataka skupine predviđene za liječenje (ITT) (n = 184), definirane kao svi bolesnici randomizirani u jednu od terapijskih skupina.

Medijan vremena od leukaferaze do dostupnosti lijeka iznosio je 26 dana (raspon: od 19 do 84 dana), a medijan vremena od leukaferaze do infuzije 36 dana (raspon: od 25 do 91 dana).

Tablica 4 sažeto prikazuje karakteristike bolesnika i bolesti na početku ispitivanja TRANSFORM.

Tablica 4: Početni demografski podaci i karakteristike povezane s bolešću u ispitivanju TRANSFORM (analiza podataka skupine predviđene za liječenje [ITT])

Karakteristike	Breyanzi (N = 92)	SOC (N = 92)
Medijan dobi, godine (raspon)	60,0 (20; 74)	58,0 (26; 75)
≥ 65 do <75 godina, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥ 75 godina, n (%)	0	2 (2,2)
Spol, n (%)		
Muškarci	44 (47,8)	61 (66,3)
Žene	48 (52,2)	31 (33,7)
ECOG funkcionalni status (na probiru)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38)
Histološki podtip bolesti, n (%)		
DLBCL, NOS	53 (57,6)	50 (54,3)
DLBCL transformacija indolentnog limfoma	7 (7,6)	8 (8,7)
B-stanični limfom visokog stupnja	22 (23,9)	21 (22,8)
PMBCL	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
B-velikostanični limfom s brojnim T-stanicama/histiocitima	1 (1,1)	4 (4,3)

Karakteristike	Breyanzi (N = 92)	SOC (N = 92)
Kemorefraktoran ^a , n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Refraktoran ^b , n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Relaps ^c , n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Potvrđena zahvaćenost SZS-a, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
U prethodnim terapijama nikada nije postignut CR, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

^a Kemorefraktoran se definira kao prisutnost stabilne bolesti (SD) ili progresivne bolesti (PD) unatoč zadnjem protokolu liječenja koji uključuje kemoterapiju.

^b Status se smatrao refraktornim ako je bolesnik imao stabilnu bolest (SD), progresivnu bolest (PD), djelomičan (PR) ili potpuni odgovor (CR) s relapsom za manje od 3 mjeseca.

^c Status se smatrao relapsom ako se u bolesnika postigao potpuni odgovor (CR), a relaps je nastupio nakon najmanje 3 mjeseca, ali ne više od 12 mjeseci.

Ovo ispitivanje pokazalo je da u bolesnika randomiziranih u skupinu koja je primala Breyanzi postoje statistički značajna poboljšanja u odnosu na skupinu SOC u mjeri primarnog ishoda, a to je preživljenje bez događaja (engl. *event free survival*, EFS), i ključnim mjerama sekundarnog ishoda, tj. stopi potpunog odgovora (CR) i preživljenju bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS). Djelotvornost se temeljila na preživljenju bez događaja, kako je odredilo neovisno povjerenstvo za procjenu (engl. *independent review committee*, IRC) na temelju Luganskih kriterija iz 2014. godine. Preživljenje bez događaja definirano je kao vrijeme od randomizacije do smrti bilo kojeg uzroka, progresivne bolesti, neuspjeha da se postigne CR ili PR do 9. tjedna nakon randomizacije (nakon 3 ciklusa posljednje linije imunokemoterapije i 5 tjedana nakon infuzije lijeka Breyanzi) ili do početka nove antitumorske terapije zbog upitne djelotvornosti, što god je bilo prije. Unaprijed određena preliminarna analiza, provedena na 80% podataka od ukupno očekivanih na kraju ispitivanja s medijanom praćenja tijekom ispitivanja od 6,2 mjeseca (raspon od 0,9 do 20 mjeseci), pokazala je za skupinu koja je primala Breyanzi statistički značajno poboljšanje EFS-a u usporedbi sa skupinom SOC (HR = 0,349 [95% CI: 0,229; 0,530], jednostrana p-vrijednost < 0,0001). Dobivena p-vrijednost uspoređena je s vrijednošću alfa od 0,012 dodijeljenom za unaprijed određenu preliminarnu analizu. Breyanzi je pokazao poboljšanje u usporedbi sa SOC-om u liječenju DLBCL-a (n = 60, HR: 0,357 [95% CI: 0,204; 0,625]) i HGBCL-a (n = 22, HR: 0,413 [95% CI: 0,189; 0,904]).

Rezultati kasnije primarne analize (prikazani u tablici 5 i na slici 1), s medijanom praćenja tijekom ispitivanja od 17,5 mjeseci (raspon od 0,9 do 37 mjeseci), podudarali su se s onima dobivenim u preliminarnoj analizi.

Tablica 5: Ispitivanje TRANSFORM: stopa odgovora, preživljenje bez događaja, preživljenje bez progresije bolesti u bolesnika s relapsnim ili refraktornim LBCL-om (analiza podataka ITT skupine)

Ishod ^a	Skupina Breyanzi (N = 92)	Skupina SOC (N = 92)
Preživljenje bez događaja (mjeseci)		
Broj događaja, n (%)	44 (47,8)	71 (77,2)
Medijan [95% CI] ^b	ND (9,5; ND)	2,4 (2,2; 4,9)
Omjer hazarda [95% CI] ^c	0,356 [0,243; 0,522]	
Stopa potpunih odgovora		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
dvostrani [95% CI]	[63,7; 82,5]	[33,2; 54,2]
Jednostrana p-vrijednost ^{d,e}	<0,0001	
Preživljenje bez progresije bolesti (mjeseci)		
Broj događaja, n (%)	37 (40,2)	52 (56,5)
Medijan [95% CI] ^b	ND (12,6; ND)	6,2 (4,3; 8,6)
Omjer hazarda [95% CI] ^c	0,400 [0,261; 0,615]	
Jednostrana p-vrijednost ^{c,d}	<0,0001	

Ishod ^a	Skupina Breyanzi (N = 92)	Skupina SOC (N = 92)
Ukupno preživljenje (mjeseci)		
Broj događaja, n (%)	28 (30,4)	38 (41,3)
Medijan [95% CI] ^b	ND (29,5; ND)	29,9 (17,9; ND)
Omjer hazarda [95% CI] ^c	0,724 [0,443; 1,183]	

ND = nije dosegnuto; CI = interval pouzdanosti

^a Na temelju Luganskih kriterija prema procjeni IRC-a

^b Kaplan-Meierova procjena

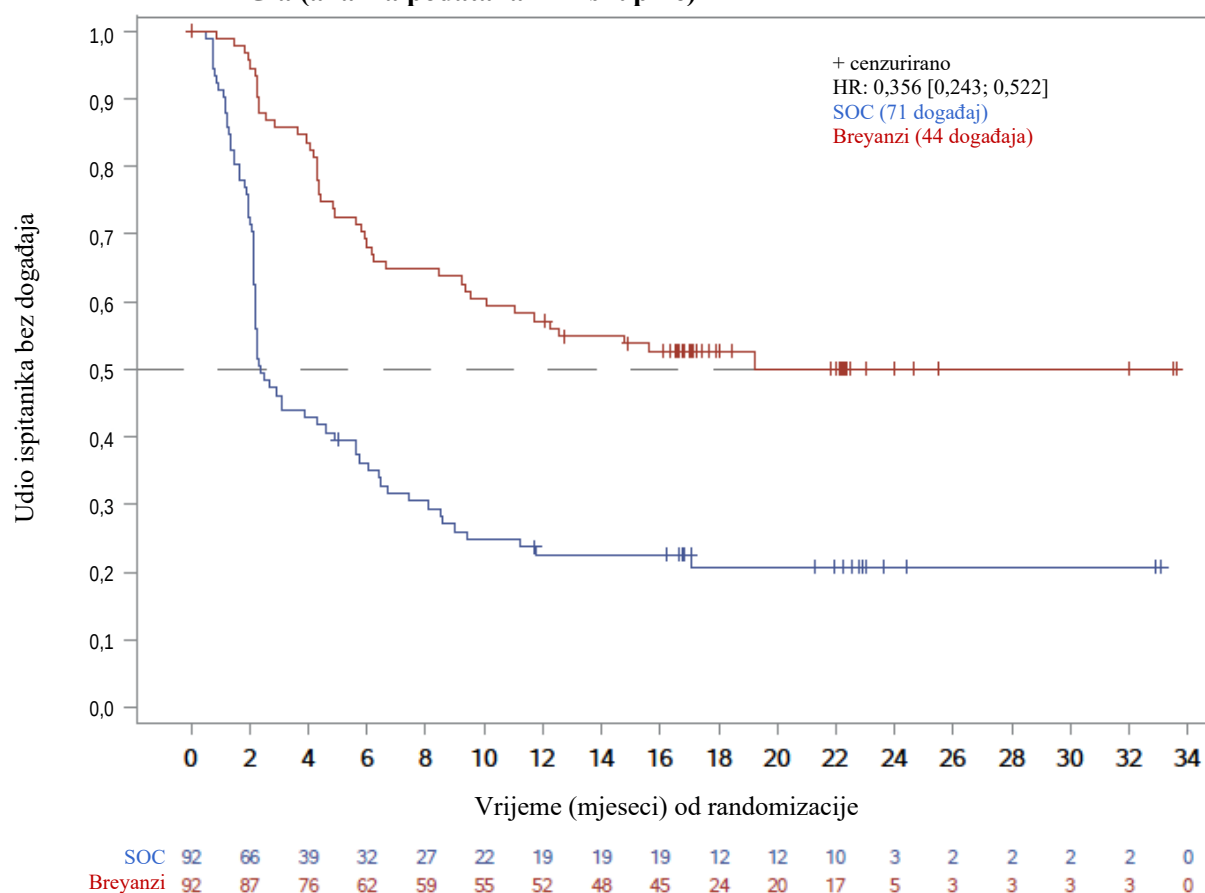
^c Na temelju stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda

^d Usporedba p-vrijednosti i vrijednosti alfa od 0,021 dodijeljene za primarnu analizu

^e Cochran-Mantel-Haenszelov test

Od 92 bolesnika u skupini koja je primala Breyanzi, u njih 80 (68 CR, 12 PR) zabilježen je odgovor, što je činilo ukupnu stopu odgovora od 87%.

Slika 1: Kaplan-Meierov dijagram preživljenja bez događaja na temelju procjene IRC-a (analiza podataka ITT skupine)



HR: omjer hazarda (stratificiran), p-vrijednost (jednostrana)

TRANSCEND

Djelotvornost i sigurnost lijeka Breyanzi procijenjene su u otvorenom, multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom, TRANSCEND (017001), u bolesnika s relapsnim ili refraktornim (R/R) agresivnim ne-Hodgkinovim limfomom B-stanica (NHL). Prikladni bolesnici bili su u dobi ≥ 18 godina s R/R DLBCL-om koji prema klasifikaciji SZO-a iz 2008. godine nije drugačije specificiran (engl. *not otherwise specified*, NOS), uključujući DLBCL koji se razvio iz indolentnog limfoma (transformiranog folikularnog limfoma, limfoma marginalne zone, kronične limfocitne leukemije / leukemije malih limfocita, Waldenströmova makroglobulinemije ili nekog drugog) i limfom B-stanica visokog stupnja, primarni medijastinalni B-velikostanični limfom (PMBCL) i folikularni limfom 3B stupnja (FL3B), koji su primili najmanje 2 linije terapije ili im je provedena

transplantacija autolognih hematopoetskih matičnih stanica. Bolesnici s drugim podtipovima DLBCL-a nisu bili uključeni u ispitivanje i omjer koristi i rizika nije utvrđen. U ispitivanje su bili uključeni bolesnici kojima je opći tjelesni status prema ljestvici Istočne onkološke suradne skupine (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) iznosio ≤ 2 , kojima je prethodno provedena transplantacija autolognih i/ili alogених hematopoetskih matičnih stanica (THMS), i koji su imali sekundarni limfom SZS-a. Bolesnici koji su prethodno primili terapiju usmjerenu protiv CD19 mogli su sudjelovati u ispitivanju ako je biopsijom tumora provedenom poslije terapije protiv CD19 potvrđeno da su pozitivni na CD19. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min, alanin aminotransferazom > 5 puta iznad gornje granice normale ili ejskijskom frakcijom lijeve klijetke $< 40\%$.

Nije bilo minimalnih zahtjeva u pogledu krvne slike; bolesnici su se mogli uključiti ako im je prema procjeni ispitivača funkcija koštane srži bila zadovoljavajuća da bi primili kemoterapiju za limfocitnu depleciju. Demografske podatke i karakteristike povezane s bolešću na početku ispitivanja vidjeti u tablici 6.

Liječenje se sastojalo od kemoterapije za limfocitnu depleciju, fludarabina 30 mg/m^2 na dan i ciklofosfamida 300 mg/m^2 na dan tijekom 3 dana, nakon čega je slijedila primjena lijeka Breyanzi 2 do 7 dana kasnije.

Antitumorska terapija radi kontrole bolesti (prijelazna terapija) bila je dopuštena između afereze i limfocitne deplecije. Od 229 bolesnika liječenih lijekom Breyanzi, 137 (60%) primilo je antitumorsku terapiju radi kontrole bolesti; odluka o vrsti i trajanju prijelazne terapije prepuštena je ispitivaču.

Medijan vremena od leukaferaze do dostupnosti lijeka iznosio je 24 dana (raspon: od 17 do 51 dana). Medijan vremena od leukaferaze do infuzije iznosio je 38,5 dana (raspon: od 27 do 156 dana).

Od 298 bolesnika koji su bili podvrgnuti leukaferazi i za koje je Breyanzi proizveden u rasponu doza od 44 do 120×10^6 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica, Breyanzi je primilo 229 (77%) bolesnika, a 69 (23%) bolesnika nije. Među tih 69 bolesnika, u slučaju 27 (39%) bolesnika radilo se o grešci u proizvodnji, uključujući 2 bolesnika koji nisu primili Breyanzi i 25 bolesnika u kojih ispitivani lijek koji su primili nije ispunjavao specifikacije za puštanje u promet. Ostala 42 (61%) bolesnika nisu bila liječena lijekom Breyanzi, a najčešći su razlozi bili smrt ($n = 29$) ili komplikacije bolesti ($n = 6$). U bolesnika liječenih dozama u rasponu od 44 do 120×10^6 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica, medijan doze lijeka Breyanzi bio je 87×10^6 CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica.

Djelotvornost se mogla procijeniti u 216 bolesnika (skup za procjenu djelotvornosti). Djelotvornost se nije mogla procijeniti u 13 bolesnika, uključujući 10 bolesnika koji prema procjeni neovisnog povjerenstva (engl. *Independent Review Committee*, IRC) na početku ispitivanja nisu imali nalaz pozitronske emisijske tomografije (PET+) pozitivan na bolest ili potvrdu PET+ bolesti nakon antitumorske terapije radi kontrole bolesti, i 3 bolesnika zbog drugih razloga.

Tablica 6 sažeto prikazuje karakteristike bolesnika i bolesti na početku ispitivanja TRANSCEND.

Tablica 6: Početni demografski podaci i karakteristike povezane s bolešću u ispitivanju TRANSCEND

Karakteristike	Svi podvrgnuti leukaferazi (N = 298)	Liječeni lijekom Breyanzi (N = 229)
Medijan dobi, godine (raspon)	62,0 (18; 82)	62,0 (18; 82)
≥ 65 godina, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 godina, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Spol, n (%)		
Muškarci	197 (66,1)	153 (66,8)
Žene	101 (33,9)	76 (33,2)

Karakteristike	Svi podvrgnuti leukaferezi (N = 298)	Liječeni lijekom Breyanzi (N = 229)
Prethodni THMS, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Autologni THMS	100 (33,6)	84 (36,7)
Alogeni THMS	11 (3,7)	8 (3,5)
ECOG status (na probiru)		
ECOG 0 – 1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Histološki podtip bolesti, n (%)		
DLBCL, NOS	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL transformacija indolentnog limfoma	87 (29,2)	60 (26,2)
Limfom B-stanica visokog stupnja	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Medijan broja prethodnih terapija (raspon)	3 (1 – 12)	3 (1 – 8)
Kemorefraktoran ^a , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Refraktoran ^b , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Relaps ^c , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Sekundarni limfom SŽS-a u vrijeme infuzije lijeka Breyanzi, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
U prethodnim terapijama nikada nije postignut CR, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^a Preraspodjela MYC i BCL2 i/ili BCL6 u limfomu histološkog tipa DLBCL.

^b Kemorefraktoran se definira kao prisutnost stabilne bolesti (SD) ili progresivne bolesti (PD) do zadnjeg režima liječenja koje uključuje kemoterapiju ili relaps < 12 mjeseci nakon transplantacije autolognih matičnih stanica.

^c Status se smatrao refraktornim ako je odgovor bolesnika u zadnjoj prethodnoj terapiji bio manji od potpunog (CR).

^d Status se smatrao relapsom ako je bolesnik u zadnjoj prethodnoj terapiji postigao potpuni odgovor (CR).

NOS – nije drugačije specificiran (engl. *not otherwise specified*)

Djelotvornost je procijenjena na temelju mjere primarnog ishoda, stope ukupnog odgovora (engl. *overall response rate*, ORR) i mjera sekundarnih ishoda koje su uključivale stopu potpunog odgovora (engl. *complete response*, CR), trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR) kako je odredilo neovisno povjerenstvo za procjenu (tablica 7 i slika 2). Medijan praćenja tijekom trajanja ispitivanja bio je 20,5 mjeseci (raspon: od 0,2 do 60,9 mjeseca).

Tablica 7: Ispitivanje TRANSCEND: stopa odgovora, trajanje odgovora (procjena IRC-a)

	Svi podvrgnuti leukaferezi (N = 298)	Skup za procjenu djelotvornosti (N = 216)
Stopa ukupnog odgovora^a, n (%) [95% CI]	179 (60,1) [54,3; 65,7]	157 (72,7) [66,2; 78,5]
Potpuni odgovor, n (%) [95% CI]	128 (43,0) [37,3; 48,8]	115 (53,2) [46,4; 60,0]
Djelomični odgovor, n (%) [95% CI]	51 (17,1) [13,0%; 21,9]	42 (19,4) [14,4; 25,4]
Trajanje odgovora (DOR)^{a,b} (mjeseci)	n = 179	n = 157
Medijan	16,8	20,5
[95% CI] ^c	[8,0; ND]	[8,2; ND]
Raspon	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

	Svi podvrgnuti leukaferezi (N = 298)	Skup za procjenu djelotvornosti (N = 216)
DOR ako je najbolji odgovor CR^{a,b} (mjeseci)	n = 128	n = 115
Medijan	26,1	26,1
[95% CI] ^c	[23,1; ND]	[23,1; ND]
Raspon	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

CI = interval pouzdanosti; CR = potpuni odgovor; IRC = neovisno povjerenstvo za procjenu; ND = nije dosegnuto

^a Na temelju Luganskih kriterija iz 2014., prema procjeni IRC-a.

^b Smrti koje su nastupile nakon započetog antitumorskog liječenja smatrale su se događajima.

^c Za izračun 2-stranih 95%-tnih intervala pouzdanosti upotrijebljena je Kaplan- Meierova metoda.

⁺ U tijeku.

Medijan vremena do odgovora (CR ili djelomični odgovor [engl. *partial response*, PR]) iznosio je 1,0 mjesec (raspon: od 0,7 do 8,9 mjeseci). Medijan vremena do potpunog odgovora (CR) iznosio je 1,0 mjesec (raspon: od 0,8 do 12,5 mjeseci). Trajanje odgovora bilo je duže u bolesnika koji su postigli CR nego u bolesnika kojima je najbolji odgovor bio PR.

U ispitivanju TRANSCEND liječeno je 6 bolesnika sa sekundarnim limfomom SŽS-a i u njih se mogla procijeniti djelotvornost. Od tih 6 bolesnika, njih 3 postiglo je CR; 2 od 3 bolesnika imali su trajnu remisiju od 23 mjeseca koja je bila prisutna i na završetku ispitivanja. Sigurnosni profil tih bolesnika sa sekundarnim limfomom SŽS-a bio je dosljedan onom opaženom u ukupnoj populaciji.

U skupu za procjenu djelotvornosti, rezultati za ORR u bolesnika koji su imali PMBCL i FL3B bili su 79% (11/14 bolesnika) odnosno 100% (4/4 bolesnika). Stope CR-a iznosile su 50% za PMBCL i 100% za FL3B. Sigurnosni profil ovih podtipova bio je dosljedan.

U skupu za procjenu djelotvornosti, rezultati za ORR u bolesnika koji su imali transformirani (t) DLBCL koji se razvio iz prijašnjeg indolentnog limfoma FL, limfoma marginalne zone (MZL), kronične limfocitne leukemije / leukemije malih limfocita (CLL/SLL) i Waldenströmove makroglobulinemije (WM) iznosili su 86% (38/44 bolesnika), 43% (3/7 bolesnika), 50% (2/4 bolesnika) odnosno 50% (1/2 bolesnika). Stope CR-a iznosile su 61,4% za tFL, 29% za tMZL, 25% za tCLL/SLL (Richterov sindrom) odnosno 0% za WM. Sigurnosni profil ovih podtipova bio je dosljedan. Trajne remisije (tj. DOR ≥ 12 mjeseci) opažene su u bolesnika s tFL i tMZL, dok je za bolesnike s tCLL/SLL (4 bolesnika) i tWM (2 bolesnika) u kojih je opaženo trajanje odgovora od najviše 2 odnosno 5,3 mjeseca, iskustvo vrlo ograničeno. Sigurnosni profil ovih podtipova bio je dosljedan.

U kliničkim ispitivanjima lijeka Breyanzi, 89 (39%) od 229 bolesnika u ispitivanju TRANSCEND bili su u dobi od 65 godina ili stariji, a 19 (8%) u dobi od 75 godina ili stariji. Sigurnost ili djelotvornost lijeka Breyanzi između tih i mlađih bolesnika bila je slična.

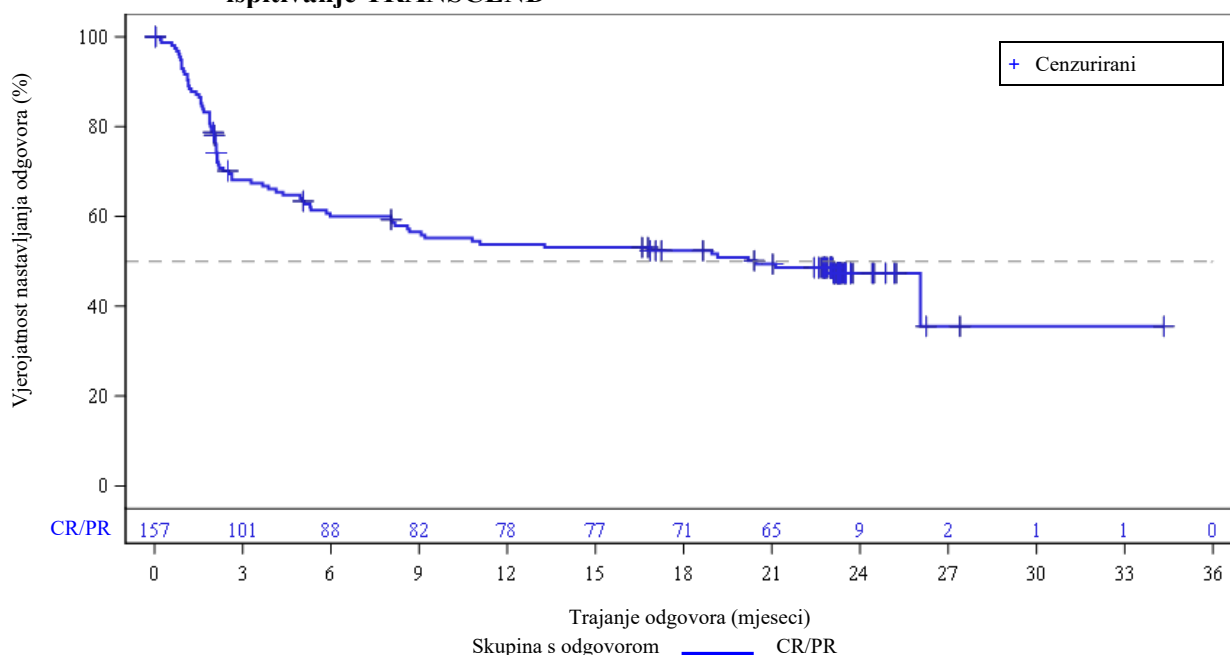
Jedanaest bolesnika primilo je prethodno terapiju usmjerenu na CD19, a ishodi djelotvornosti i sigurnosti bili su slični onima u ukupnoj populaciji. U svih je bolesnika utvrđena ekspresija CD19 prije infuzije lijeka Breyanzi.

Ograničeno je iskustvo s primjenom lijeka Breyanzi u bolesnika koji su prema kriterijima Istočne onkološke suradne skupine (ECOG) imali opći tjelesni status 2 prije afereze (4 bolesnika) i prije alogenog THMS-a (8 bolesnika).

Od 229 bolesnika liječenih lijekom Breyanzi, većina ih je (n = 209) primila Breyanzi u preporučenom rasponu omjera CD4 : CD8 od 0,8 do 1,2. Izvan toga raspona omjera CD4 : CD8 iskustvo s primjenom lijeka Breyanzi je ograničeno (n = 19 iznad 1,2; n = 1 ispod 0,8) što ograničava interpretaciju podataka u toj podskupini.

Od 115 bolesnika koji su imali CR, u 82 (71%) bolesnika postignuta je remisija koja trajala najmanje 6 mjeseci, a u 74 (64%) bolesnika remisija je trajala najmanje 12 mjeseci.

Slika 2: Trajanje odgovora, prema procjeni IRC-a, na temelju najboljeg ukupnog odgovora u bolesnika s odgovorom iz skupa za procjenu djelotvornosti, ispitivanje TRANSCEND



CR = potpuni odgovor; PR = djelomični odgovor

Smrti koje su nastupile nakon započetog antitumorskog liječenja smatrale su se događajima.

Jedanaest ispitanika s anamnezom hepatitisa B ili hepatitisa C liječeni su lijekom Breyanzi i nije došlo do reaktivacije hepatitisa dok su primali antivirusnu supresivnu terapiju u skladu s kliničkim smjernicama (vidjeti dio 4.4).

TRANSCEND WORLD

Ispitivanje TRANSCEND WORLD koje još traje, multicentrično je ispitivanje 2. faze s jednom skupinom ispitanika. Svrha kohorte 1 jest pokazati kakvo je kliničko iskustvo s lijekom Breyanzi u Europi u liječenju odraslih bolesnika s 3L+ B-velikostaničnim limfomom, definiranim kao R/R DLBCL (DLBCL NOS [*de novo*], transformirani FL), limfomom B-stanica visokog stupnja s preraspodjelom MYC i BCL2 i/ili BCL6 i histološkog tipa DLBCL i FL3B prema klasifikaciji SZO-a iz 2016. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici koji su prije liječeni terapijom usmjerenom na CD19. Početni demografski podaci i karakteristike povezane s bolešću prikazani su u tablici 8 u nastavku.

Tablica 8: Početni demografski podaci i karakteristike povezane s bolešću u ispitivanju TRANSCEND WORLD (kohorta 1)

Karakteristike	Svi podvrgnuti leukaferezi (N = 45)	Liječeni lijekom Breyanzi (N = 36)
Medijan dobi, godine (raspon)	64,0 (26; 73)	61,5 (26,0; 72,0)
≥ 65 godina, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 godina, n (%)	0	0
Spol, n (%)		
Muškarci	30 (66,7)	25 (69,4)
Žene	15 (33,3)	11 (30,6)
Prethodni THMS, n (%)		
Autologni THMS	14 (31,1)	12 (33,3)
Alogeni THMS	0	0
ECOG status (na probiru)		
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)

Karakteristike	Svi podvrgnuti leukaferezi (N = 45)	Liječeni lijekom Breyanzi (N = 36)
Histološki podtip bolesti, n (%)		
DLBCL, NOS	36 (80,0)	31 (86,1)
Limfom B-stanica visokog stupnja ^a	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Kemorefraktan ^b , n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
Refraktan ^c , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Relaps ^d , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^a Preraspodjela MYC i BCL2 i/ili BCL6 u limfomu histološkog tipa DLBCL.

^b Kemorefraktan se definira kao prisutnost stabilne bolesti (SD) ili progresivne bolesti (PD) unatoč zadnjem protokolu liječenja koji uključuje kemoterapiju, ili relaps < 12 mjeseci nakon transplantacije autolognih matičnih stanica.

^c Status se smatrao refraktornim ako je odgovor bolesnika u zadnjoj prethodnoj terapiji bio manji od potpunog.

^d Status se smatrao relapsom ako je bolesnik u zadnjoj prethodnoj terapiji postigao potpuni odgovor.

U vrijeme prestanka prikupljanja podataka (28. listopada 2021.) postupku leukaferenze podvrgnuto je 45 bolesnika iz kohorte 1 i 36 bolesnika liječenih lijekom Breyanzi, s medijanom vremena praćenja od 15,8 mjeseci. Medijan vremena od leukaferenze do dostupnosti lijeka bio je 29 dana (raspon: od 24 do 38 dana). U skupini liječenoj lijekom Breyanzi, ORR je iznosio 61,1% (95% CI: 43,5 – 76,9), a stopa CR-a bila je 33,3% (95% CI: 18,6 – 51,0). Opterećenje bolešću i početni demografski podaci upućivali su na uznapredovalu, agresivnu bolest. Sigurnosni profil lijeka Breyanzi odgovarao je onome u ukupnoj objedinjenoj populaciji za procjenu sigurnosti. Vidjeti dio 4.8 za nuspojave lijeka povezane s lizokaptagen maraleucelom.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Breyanzi u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju neoplazmi zrelih B-stanica (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon infuzije Breyanzi je pokazao inicijalnu ekspanziju nakon koje je slijedilo bi-eksponencijalno smanjenje. U ispitivanju TRANSCEND, u bolesnika koji su prethodno primili dvije ili više linija terapije za liječenje LBCL-a, medijan vremena maksimalne ekspanzije u perifernoj krvi nastupio je 11 dana nakon prve infuzije. Breyanzi je bio prisutan u perifernoj krvi do 2 godine.

U bolesnika koji su prethodno primili jednu liniju terapije za liječenje LBCL-a (ispitivanje TRANSFORM) medijan vrijednosti C_{max} u bolesnika s odgovorom (N = 76) i onih bez odgovora (N = 7) iznosio je 33 285 odnosno 95 618 kopija/ μ g. Medijan vrijednosti AUC_{0-28d} iznosio je 268 887 dan*kopija/ μ g u bolesnika s odgovorom, a 733 406 dan*kopija/ μ g u onih bez odgovora.

U ispitivanju TRANSCEND, bolesnici s odgovorom (N = 150) imali su 2,85 puta viši medijan vrijednosti C_{max} nego oni bez odgovora (N = 45) (33 766,0 naspram 11 846,0 kopija/ μ g). Bolesnici s odgovorom imali su 2,22 puta viši medijan vrijednosti AUC_{0-28d} u odnosu na one bez odgovora (257 769,0 naspram 116 237,3 dan*kopija/ μ g).

U ispitivanju TRANSCEND, bolesnici u dobi < 65 godina (N = 145) imali su 2,93 puta i 2,35 puta viši medijan C_{max} odnosno AUC_{0-28d} u odnosu na bolesnike u dobi $\geq$ 65 godina (N = 102, uključujući 77 bolesnika u dobi između 65 i 74 godine, 24 u dobi između 75 i 84 godine i 1 u dobi $\geq$ 85 godina). Spol i tjelesna težina nisu pokazali jasne odnose s C_{max} i AUC_{0-28d} .

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nisu provedena ispitivanja genotoksičnosti i ispitivanja kancerogenosti.

In vitro ispitivanja ekspanzije na uzorcima prikupljenim od zdravih donora i bolesnika nisu pokazala dokaze o transformaciji i/ili imortalizaciji niti o preferencijalnoj integraciji blizu gena od interesa u T-stanicama lijeka Breyanzi.

S obzirom na prirodu lijeka, nisu provedena neklinička ispitivanja utjecaja na plodnost, reprodukciju i razvoj.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Cryostor CS10
natrijev klorid
natrijev glukonat
natrijev acetat trihidrat
kalijev klorid
magnezijev klorid
ljudski albumin
N-acetil-DL-triptofan
kaprilatna kiselina
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica kad se čuva u plinovitoj fazi tekućeg dušika

13 mjeseci

Nakon odmrzavanja

Lijek treba primijeniti odmah nakon odmrzavanja. Vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u upotrebi ne smiju premašiti 2 sata na sobnoj temperaturi (15 °C – 25 °C).

Ne ponovno zamrzavati.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Breyanzi se mora čuvati i prevoziti zamrznut u plinovitoj fazi tekućeg dušika (≤ -130 °C), a kako bi se osiguralo da će se bolesniku primijeniti vijabilne stanice, mora ostati zamrznut sve dok bolesnik ne bude spreman za infuziju. Odmrznuti lijek ne smije se ponovno zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Lijek Breyanzi isporučuje se u bočicama za krioprezervaciju izrađenim od cikličkih olefinskih kopolimera. Jedna bočica od 5 ml sadrži 4,6 ml disperzije stanica.

CAR-pozitivne vijabilne T-stanice (stanična komponenta CD8⁺ ili stanična komponenta CD4⁺) nalaze se u pojedinačnim kutijama koje sadrže do 4 bočice svake komponente, što ovisi o koncentraciji CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica u krioprezerviranom lijeku.

Kutije sa staničnom komponentom CD8+ i staničnom komponentom CD4+ zapakirane su u jednoj vanjskoj kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mjere opreza koje treba poduzeti prije rukovanja lijekom ili primjene lijeka

- Unutar ustanove lijek Breyanzi mora se prenositi u zatvorenim, nelomljivim, nepropusnim spremnicima.
- Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Pri rukovanju lijekom Breyanzi zdravstveni radnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nositi rukavice, zaštitnu odjeću i zaštitu za oči) kako bi izbjegli moguće prenošenje zaraznih bolesti.

Priprema prije primjene

Prije odmrzavanja bočica

- Potvrdite odgovara li bolesnikov identitet identifikacijskim oznakama bolesnika navedenima na pošiljci.
- Breyanzi se sastoji od CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica formuliranih kao odvojene stanične komponente CD8+ i CD4+, a za svaku komponentu postoji zasebni certifikat koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC). Pročitajte u RfIC-u (pričvršćen je unutar kutije) podatke o potrebnom broju štrcaljki i volumenu staničnih komponenti CD8+ i CD4+ koji treba primijeniti (naljepnice za štrcaljke nalaze se uz RfIC).
- Unaprijed potvrdite vrijeme infuzije i prilagodite početak odmrzavanja lijeka Breyanzi tako da bude odmrznut kada je bolesnik spreman za infuziju.

Napomena: Kad se bočice s CAR-pozitivnim vijabilnim T-stanicama (stanične komponente CD8+ i CD4+) izvade iz zamrzivača, odmrzavanje mora biti potpuno, a stanice treba primijeniti unutar 2 sata.

Odmrzavanje bočica

- Potvrdite odgovara li bolesnikov identitet identifikacijskim podacima bolesnika na vanjskoj kutiji i certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC).
- Iz vanjske kutije izvadite kutiju sa staničnom komponentom CD8+ i kutiju sa staničnom komponentom CD4+.
- Otvorite svaku unutarnju kutiju i vizualno pregledajte svaku bočicu da nema oštećenja. Ako su bočice oštećene, obratite se tvrtki.
- Pažljivo izvadite bočice iz kutija, položite ih na zaštitni podložak i odmrznite na sobnoj temperaturi. Sve bočice odmrzavajte istodobno. **Pazite da stanične komponente CD8+ i CD4+ držite odvojeno.**

Priprema doze

- Ovisno o koncentraciji CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica u svakoj komponenti, za potpunu dozu može biti potrebno više od jedne bočice svake stanične komponente CD8+ i CD4+. Za svaku bočicu sa staničnom komponentom CD8+ ili CD4+ treba pripremiti posebnu štrcaljku.

Napomena: Volumen koji treba izvući i upotrijebiti za infuziju može biti drugačiji za svaku komponentu.

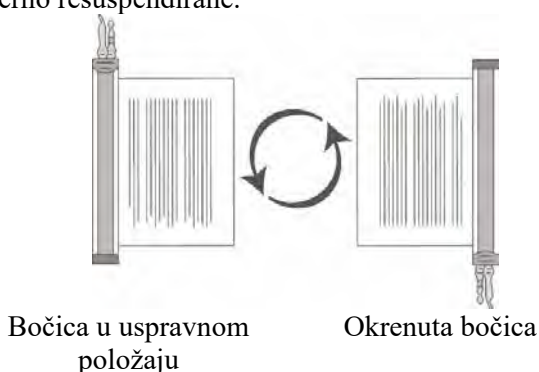
- Iz svake bočice od 5 ml može se izvući volumen od 4,6 ml stanične komponente CD8+ ili CD4+ T-stanica. U certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC) za svaku komponentu naveden je volumen (ml) stanica koji treba izvući u svaku štrcaljku. Za izvlačenje navedenog volumena iz svake bočice upotrijebite najmanju potrebnu štrcaljku s *luer-lock* vrhom (od 1 ml do 5 ml). Štrcaljka od 5 ml ne smije se upotrijebiti za volumene manje od 3 ml.

- **Najprije pripremite štrcaljku(e) sa staničnom komponentom CD8+.** Potvrdite odgovaraju li identifikacijski podaci bolesnika na naljepnici štrcaljke sa staničnom komponentom CD8+ onima na naljepnici bočice sa staničnom komponentom CD8+. Na svaku štrcaljku sa staničnom komponentom CD8+ zalijepite odgovarajuću naljepnicu za štrcaljku prije nego što u štrcaljku(e) izvučete potreban volumen.
- Ponovite postupak za staničnu komponentu CD4+.

Napomena: Važno je provjeriti podudara li se izvučeni volumen svake stanične komponente s volumenom navedenim u odgovarajućem certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC).

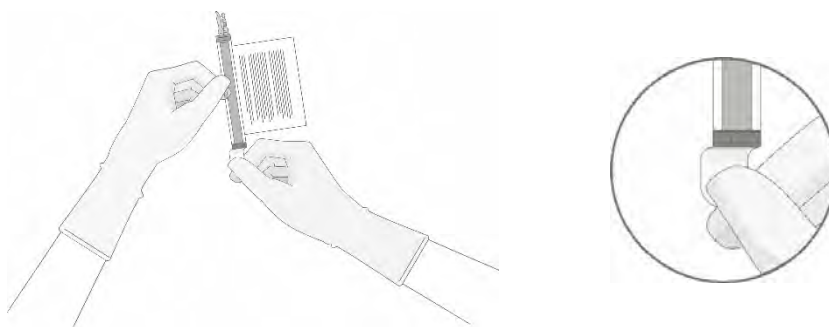
Izvlačenje potrebnog volumena stanica iz svake bočice u zasebnu štrcaljku treba provoditi prema sljedećim uputama:

1. Držite odmrznutu bočicu u uspravnom položaju, a zatim je pažljivo okrenite prema dolje da se promiješaju stanice. Ako su vidljive nakupine, nastavite preokretati bočicu dok se nakupine ne razdvoje i stanice postanu ravnomjerno resuspendirane.



2. Vizualno pregledajte svaku odmrznutu bočicu zbog mogućih oštećenja ili curenja. Bočicu nemojte upotrijebiti ako je oštećena ili ako se nakupine nisu razdvojile; u tom slučaju obratite se tvrtki. Tekućina u bočicama treba biti blago neprozirna do neprozirna, bezbojna do žuta ili smečkasto-žuta.
3. S dna bočice uklonite polialuminijski pokrov (ako ga ima) i prebrišite membranu alkoholnom maramicom. Pustite da se osuši na zraku prije nego nastavite.

NAPOMENA: Ako i nema polialuminijskog pokrova, to ne utječe na sterilnost bočice.



4. Držeći bočicu uspravno, odrežite nepropusni vršak cjevčice na vrhu bočice, neposredno iznad filtra, da biste napravili otvor za zrak na bočici.

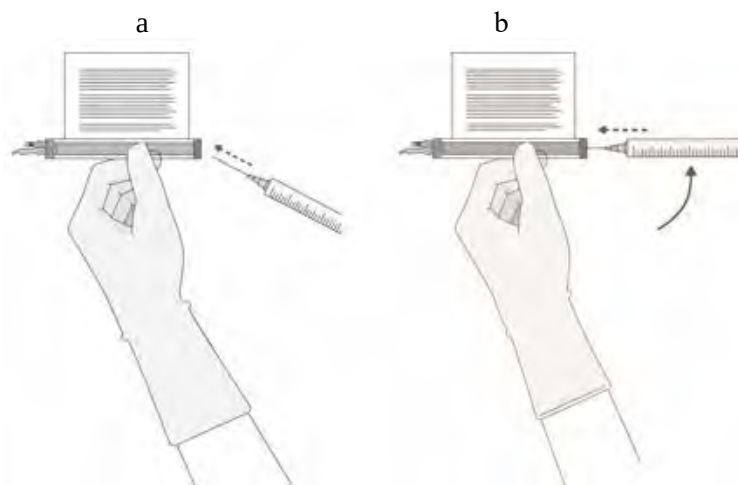
NAPOMENA: Pazite da točno izaberete cjevčicu s filtrom. Odrežite SAMO cjevčicu koja ima filter.



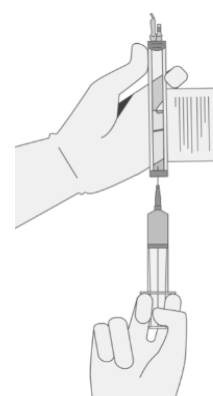
ODREŽITE OVDJE



5. Držite iglu od 20 G, duljine 2,5 – 3,8 cm tako da je otvor vrha igle podalje od membranskog otvora za izvlačenje sadržaja.
- Umetanjem igle u membranu pod kutom 45° – 60° probušite membranski otvor za izvlačenje sadržaja.
 - Kako igla ulazi u bočicu, postupno povećavajte kut pod kojim umećete iglu.



6. Pazeći da NE uvlačite zrak u štrcaljku, polako izvucite ciljani volumen (kako je određeno u certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC)).



7. Prije nego što nastavite, pažljivo pregledajte da u štrcaljki nema ostataka raspadnutih stanica. Ako su prisutni ostaci raspadnutih stanica, obratite se tvrtki.
8. Provjerite odgovara li volumen stanične komponente CD8+/CD4+ volumenu navedenom za određenu komponentu u certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC).

Kada ste provjerili volumen, okrenite bočicu i štrcaljku vodoravno i izvucite štrcaljku/iglu iz bočice.

Pažljivo odvojite iglu od štrcaljke i na štrcaljku stavite kapicu.



9. Nastavite bočicu držati u vodoravnom položaju kako bi se izbjeglo curenje iz bočice i vratite je u kutiju.
10. Odložite u otpad svaki neupotrijebljeni dio lijeka Breyanzi.

Primjena

Za dodatne informacije o primjeni, vidjeti dio 4.2.

- Prije i poslije svake primjene stanične komponente CD8+ ili CD4+ isperite sve infuzijske cjevčice intravenskom 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju.
- Najprije primijenite staničnu komponentu CD8+. Cjelokupni volumen stanične komponente CD8+ primjenjuje se intravenski pri brzini infuzije od približno 0,5 ml/min kroz najbliži ulaz ili krak Y priključka.
- Ako je za punu dozu stanične komponente CD8+ potrebno primijeniti više od sadržaja jedne štrcaljke, primijenite volumen svake štrcaljke jedan za drugim bez razmaka između primjene sadržaja štrcaljki (osim ako postoji klinički razlog za prekid nastavka primjene doze, npr. reakcija na infuziju). Kada je stanična komponenta CD8+ primijenjena, isperite cjevčice 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju.
- Staničnu komponentu CD4+ primijenite čim završi primjena stanične komponente CD8+, jednakim koracima i jednakom brzinom infuzije kao što je opisano za staničnu komponentu CD8+. Nakon primjene stanične komponente CD4+, isperite cjevčice 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju, pazeći da upotrijebite dovoljno otopine da se cjevčice i i.v. kateter isperu cijelom duljinom. Trajanje infuzije će varirati i obično će biti kraće od 15 minuta za svaku komponentu.

Mjere koje treba poduzeti u slučaju nehotičnog izlaganja

- U slučaju nehotičnog izlaganja treba se pridržavati nacionalnih smjernica za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Breyanzi moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

- S neiskorištenim lijekom i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom Breyanzi (kruti i tekući otpad) mora se rukovati i zbrinuti ih kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1631/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. travnja 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I
PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE
LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I
PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I
UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača bioloških djelatnih tvari

Juno Therapeutics Inc.
1522 217th Pl. SE
Bothell
WA 98021
Sjedinjene Američke Države

Celgene Corporation
556 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901
Sjedinjene Američke Države

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2

Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Ključni elementi:

Dostupnost tocilizumaba i specijaliziranost zdravstvene ustanove putem programa kontrolirane distribucije

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurati će da su bolnice i njihovi povezani centri za izdavanje lijeka Breyanzi kvalificirani u skladu s dogovorenim programom kontrolirane distribucije tako što će:

- na mjestu liječenja osigurati izravni pristup 1 dozi tocilizumaba po bolesniku prije infuzije lijeka Breyanzi. Također, zdravstvena ustanova mora imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, potrebno je osigurati da na mjestu primjene lijeka budu dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.
- osigurati da su zdravstveni radnici uključeni u liječenje bolesnika završili edukacijski program.

Edukacijski program

Prije stavljanja lijeka Breyanzi na tržište u svakoj državi članici, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora se dogovoriti o sadržaju i obliku edukacijskih materijala s nadležnim nacionalnim tijelom.

Edukacijski program za zdravstvene radnike

Svi zdravstveni radnici od kojih se očekuje propisivanje, izdavanje i primjena lijeka Breyanzi dobit će vodič za zdravstvene radnike koji će sadržavati informacije o:

- identifikaciji CRS-a i ozbiljnih neuroloških nuspojava, uključujući ICANS
- liječenju CRS-a i ozbiljnih neuroloških nuspojava, uključujući ICANS
- odgovarajućem praćenju CRS-a i ozbiljnih neuroloških nuspojava, uključujući ICANS
- pružanju svih relevantnih informacija bolesnicima
- osiguravanju trenutnog pristupa 1 dozi tocilizumaba po bolesniku prije infuzije lijeka Breyanzi. Zdravstvena ustanova mora imati pristup dodatnoj dozi tocilizumaba unutar 8 sati od svake prethodne doze. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, potrebno je osigurati da na mjestu primjene lijeka budu dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a
- riziku od sekundarne zloćudne bolesti podrijetlom iz T-stanica
- kontaktnim podacima za testiranje uzorka tumora nakon razvoja sekundarnog maligniteta podrijetla iz T-stanica
- dugoročnom ispitivanju praćenja sigurnosti i djelotvornosti lijeka i važnost pridonosa takvom ispitivanju
- važnosti odgovarajućeg i prikladnog prijavljivanja nuspojava
- važnosti davanja detaljnih uputa o postupku odmrzavanja.

Edukacijski program za bolesnike

Svi bolesnici koji prime Breyanzi dobit će karticu za bolesnika koja će sadržavati ključne poruke o sljedećem:

- rizicima CRS-a i ozbiljnih neuroloških nuspojava povezanih s lijekom Breyanzi
- potrebi da o simptomima sumnje na CRS i neurotoksičnosti odmah obavijeste svojega liječnika
- potrebi ostanka u blizini mjesta gdje je lijek Breyanzi primljen tijekom najmanje 4 tjedna nakon infuzije lijeka Breyanzi
- potrebi da uvijek sa sobom nose karticu s upozorenjima za bolesnika.
- podsjetnik bolesnicima da karticu s upozorenjima za bolesnika pokažu svim zdravstvenim radnicima, uključujući hitne situacije, i obavijest zdravstvenim radnicima da bolesnik prima lijek Breyanzi
- polja u koja će se zabilježiti kontakti podaci propisivača lijeka i serijski broj lijeka.

• Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog roka, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
Kako bi se bolje procijenila dosljednost kakvoće lijeka i kliničkih ishoda, nositelj odobrenja dostavit će analize serija i odgovarajuće podatke o kliničkoj sigurnosti i učinkovitosti najmanje trideset (30) serija gotovog lijeka Breyanzi upotrijebljenog u liječenju bolesnika uključenih u neintervencijsko ispitivanje na temelju sekundarnih podataka iz postojećih registara, prema dogovorenom planu ispitivanja. Na temelju tih podataka nositelj odobrenja će također procijeniti potrebu za revizijom specifikacija gotovog lijeka. Međuizvješća treba dostaviti nakon približno 15 serija, a svako značajno odstupanje u rezultatima treba odmah prijaviti.	Međuizvješća se dostavljaju u skladu s RMP-om. Završno izvješće: 31. prosinca 2026.
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Kako bi se dodatno okarakterizirale dugoročna sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Breyanzi u indikacijama za koje je odobren, nositelj odobrenja provest će i dostaviti rezultate prospektivnog ispitivanja provedenog na temelju podataka iz registra prema dogovorenom planu ispitivanja.	Međuizvješća treba dostaviti prema RMP-u. Završno izvješće: 4. tromjesečje 2043.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Breyanzi 1,1 – 70 × 10⁶ stanica/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju
lizokaptagen maraleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Autologne ljudske T-stanice genetički modificirane lentivirusnim vektorom koji kodira anti-CD19 kimerični antigenski receptor (CAR), a sadrže stanične komponente CD8+ i CD4+ u jačini od 1,1 – 70 × 10⁶ CAR+ vijabilnih T-stanica/ml po svakoj komponenti.

Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: CryoStor CS10, natrijev klorid, natrijev glukonat, natrijev acetat trihidrat, kalijev klorid, magnezijev klorid, ljudski albumin, N-acetil-DL-triptofan, kaprilatnu kiselinu, vodu za injekcije. Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju

Sadrži 1 – 4 bočice stanične komponente CD8+ i 1 – 4 bočice stanične komponente CD4+.
Sadržaj: 4,6 ml disperzije stanica/bočica.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenski.

Nemojte izlagati zračenju.

NEMOJTE upotrijebiti filter za leukodepleciju.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku i certifikat koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet.

STOP, potvrdite ID bolesnika prije infuzije.

Najprije primijenite staničnu komponentu CD8+.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

	Stanična komponenta CD8+	Stanična komponenta CD4+
EXP		

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti zamrznuto u plinovitoj fazi tekućeg dušika ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Ne ponovno zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice.
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1631/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Provjera ID bolesnika:

SEC:

Ime:

Prezime:

Datum rođenja bolesnika:

JOIN:

Aph ID/DIN:

	Stanična komponenta CD8+	Stanična komponenta CD4+
Lot		

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJOJ KUTIJI

KUTIJA (STANIČNA KOMPONENTA CD8+)

1. NAZIV LIJEKA

Breyanzi 1,1 – 70 × 10⁶ stanica/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju
lizokaptagen maraleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Autologne ljudske T-stanice genetički modificirane lentivirusnim vektorom koji kodira anti-CD19 kimerični antigenski receptor (CAR)

Stanična komponenta CD8+

Bočica sadrži 5,1 – 322 × 10⁶ CAR+ vijabilnih T-stanica u 4,6 ml (1,1 – 70 × 10⁶ stanica/ml)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: CryoStor CS10, natrijev klorid, natrijev glukonat, natrijev acetat trihidrat, kalijev klorid, magnezijev klorid, ljudski albumin, N-acetil-DL-triptofan, kaprilatnu kiselinu, vodu za injekcije. Za više informacija vidjeti vanjsku kutiju i uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju

1 – 4 bočice CAR+ vijabilnih T-stanica (**stanična komponenta CD8+**)

Sadržaj: 4,6 ml disperzije stanica/bočica.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenski

Nemojte izlagati zračenju.

NEMOJTE upotrijebiti filter za leukodepleciju.

Prije uporabe pročitajte podatke na vanjskoj kutiji, certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet i uputu o lijeku.

1. CD8+ daje se prva

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti zamrznuto u plinovitoj fazi tekućeg dušika ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Nemojte ponovno zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1631/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Provjera ID bolesnika:
Ime:
Prezime:
Datum rođenja bolesnika:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJOJ KUTIJI

KUTIJA (STANIČNA KOMPONENTA CD4+)

1. NAZIV LIJEKA

Breyanzi 1,1 – 70 × 10⁶ stanica/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ stanica/ml disperzija za infuziju
lizokaptagen maraleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Autologne ljudske T-stanice genetički modificirane lentivirusnim vektorom koji kodira anti-CD19 kimerični antigenski receptor (CAR)

Stanična komponenta CD4+

Bočica sadrži 5,1 – 322 × 10⁶ CAR+ vijabilnih T-stanica u 4,6 ml (1,1 – 70 × 10⁶ stanica/ml)

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži: CryoStor CS10, natrijev klorid, natrijev glukonat, natrijev acetat trihidrat, kalijev klorid, magnezijev klorid, ljudski albumin, N-acetil-DL-triptofan, kaprilatnu kiselinu, vodu za injekcije. Za više informacija vidjeti vanjsku kutiju i uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za infuziju

1 – 4 bočice CAR+ vijabilnih T-stanica (**stanična komponenta CD4+**)

Sadržaj: 4,6 ml disperzije stanica/bočica.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Intravenski

Nemojte izlagati zračenju.

NEMOJTE upotrijebiti filter za leukodepleciju.

Prije uporabe pročitajte podatke na vanjskoj kutiji, certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet i uputu o lijeku.

2. CD4+ daje se druga

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Samo za autolognu primjenu

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti zamrznuto u plinovitoj fazi tekućeg dušika ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Ne ponovno zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal mora se zbrinuti u skladu s nacionalnim smjernicama o rukovanju otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1631/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Provjera ID bolesnika:
Ime:
Prezime:
Datum rođenja bolesnika:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE (STANIČNA KOMPONENTA CD8+)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Breyanzi 1,1 – 70×10^6 stanica/ml / 1,1 – 70×10^6 stanica/ml infuzija
lizokaptagen maraleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

1. CD8+ daje se prva

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA
--

Provjera ID bolesnika:
Ime:
Prezime:
Datum rođenja:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

Stanična komponenta CD8+ 5,1 – 322×10^6 stanica/4,6 ml

6. DRUGO

Samo za autolognu primjenu.

OSNOVNI PODACI KOJE MORA SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE (STANIČNA KOMPONENTA CD4+)
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Breyanzi 1,1 – 70 × 10⁶ stanica/ml / 1,1 – 70 × 10⁶ stanica/ml infuzija
lizokaptagen maraleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

2. CD4+ daje se druga

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA
--

Provjera ID bolesnika:
Ime:
Prezime:
Datum rođenja:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

Stanična komponenta CD4+ 5,1 – 322 × 10⁶ stanica/4,6 ml

6. DRUGO

Samo za autolognu primjenu.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA CERTIFIKATU KOJI DOKAZUJE DA
INFUZIJA ISPUNJAVA ZAHTJEVE ODOBRENJA ZA PUŠTANJE U PROMET (RfIC)**

PRILOŽENOM UZ SVAKU POŠILJKU ZA JEDNOG BOLESNIKA

1. NAZIV LIJEKA

Breyanzi 1,1 – 70×10^6 stanica/ml / 1,1 – 70×10^6 stanica/ml disperzija za infuziju
lizokaptagen maraleucel (CAR+ vijabilne T-stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Autologne ljudske T-stanice genetički modificirane lentivirusnim vektorom koji kodira anti-CD19 kimerični antigenski receptor (CAR), a sadrže stanične komponente CD8+ i CD4+ u jačini 1,1 – 70×10^6 CAR+ vijabilnih T-stanica/ml po svakoj komponenti.

**3. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA I DOZA
LIJEKA**

Disperzija za infuziju

1 – 4 bočice CAR+ vijabilnih T-stanica

Sadržaj: 4,6 ml disperzije stanica/bočica.

Stanična komponenta CD8+

Stanična komponenta CD4+

Bočica sadrži 5,1 – 322×10^6 CAR+ vijabilnih T-stanica u 4,6 ml ($1,1 - 70 \times 10^6$ stanica/ml).

Doza lijeka:

Potpune upute za doziranje pogledati u informacijama o lijeku. Na kraju ovog certifikata koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC) nalazi se list za provjeru doze.

Doza	[promjenjivo polje] $\times 10^6$ CAR+ vijabilnih T-stanica			
Koncentracija CAR+ vijabilnih T-stanica	[promjenjivo polje] $\times 10^6$ CAR+ vijabilnih T-stanica/ml			
Ukupni volumen koji treba primijeniti	[promjenjivo polje] ml	Potreban broj bočica:		[promjenjivo polje]
Volumen koji treba primijeniti iz svake bočice	Prva bočica	[promjenjivo polje] ml	Treća bočica	[promjenjivo polje] ml ili ☐ N/P
	Druga bočica	[promjenjivo polje] ml ili ☐ N/P	Četvrta bočica	[promjenjivo polje] ml ili ☐ N/P
Važno: Upotrijebite jednu štrcaljku po bočici. Pazite da se infundira samo volumen naveden pod „Volumen koji treba primijeniti iz svake bočice“.				

Naljepnice za štrcaljke uključene u paket

CD8+ volumeni infuzije stanične komponente po štrcaljki i naljepnice za štrcaljku

CD4+ volumeni infuzije stanične komponente po štrcaljki i naljepnice za štrcaljku

Napomena: Upotrijebite jednu štrcaljku po bočici. Pazite da se infundira samo volumen naveden pod „Volumen koji treba primijeniti iz svake bočice“.

Prva štrcaljka, volumen [promjenjivo polje] ml	Ovdje zalijepiti naljepnicu za štrcaljku br. 1 za staničnu komponentu CD8+ Ovdje zalijepiti naljepnicu za štrcaljku br. 1 za staničnu komponentu CD4+ Odljepiti ovdje
Druga štrcaljka, volumen [promjenjivo polje] ml ILI IZBRISATI	Ovdje zalijepiti naljepnicu za štrcaljku br. 2 za staničnu komponentu CD8+ Ovdje zalijepiti naljepnicu za štrcaljku br. 2 za staničnu komponentu CD4+ Odljepiti ovdje
Treća štrcaljka, volumen [promjenjivo polje] ml ILI IZBRISATI	Ovdje zalijepiti naljepnicu za štrcaljku br. 3 za staničnu komponentu CD8+ Ovdje zalijepiti naljepnicu za štrcaljku br. 3 za staničnu komponentu CD4+ Odljepiti ovdje
Četvrta štrcaljka, volumen [promjenjivo polje] ml ILI IZBRISATI	Ovdje zalijepiti naljepnicu za štrcaljku br. 4 za staničnu komponentu CD8+ Ovdje zalijepiti naljepnicu za štrcaljku br. 4 za staničnu komponentu CD4+ Odljepiti ovdje

4. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte informacije o lijeku.

Intravenski

Nemojte izlagati zračenju.

NEMOJTE upotrijebiti filter za leukodepleciju.

Prije uporabe pročitajte podatke na vanjskoj kutiji, certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC) i uputu o lijeku.

5. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

SAČUVAJTE OVAJ DOKUMENT I IMAJTE GA SPREMNOG KAD BUDE VRIJEME ZA PRIMJENU LIJEKA BREYANZI

U slučaju zabrinutosti ili ako imate pitanja, nazovite:

Pohranite kopiju ovog obrasca u bolesnikovu medicinsku dokumentaciju.

Samo za autolognu primjenu.

6. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati i prevoziti zamrznuto u plinovitoj fazi tekućeg dušika ($\leq -130^{\circ}\text{C}$). Nemojte ponovno zamrzavati.

7. DATUM ISTEKA ROKA VALJANOSTI I DRUGE INFORMACIJE SPECIFIČNE ZA SERIJU

Informacije o lijeku

Proizvođač:	
Datum proizvodnje:	
Datum isteka valjanosti:	

8. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim smjernicama za rukovanje otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

9. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Podaci o bolesniku

Ime:		Prezime:	
Datum rođenja:		Lot:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

11. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1631/001

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Breyanzi 1,1 - 70×10^6 stanica/ml / 1,1 - 70×10^6 stanica/ml disperzija za infuziju
lizokaptagen maraleucel (vijabilne T-stanice pozitivne na kimerični antigenski receptor [CAR])

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što primite ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Liječnik će Vam dati karticu za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i slijedite upute na njoj.
- Uvijek pokažite karticu za bolesnika liječniku ili medicinskoj sestri pri svakom posjetu liječniku ili odlasku u bolnicu.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je lijek Breyanzi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što primite lijek Breyanzi
3. Kako se daje Breyanzi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Breyanzi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je lijek Breyanzi i za što se koristi

Što je lijek Breyanzi

Lijek Breyanzi sadrži djelatnu tvar lizokaptagen maraleucel, a to je vrsta liječenja koja se naziva „terapija genetički modificiranim stanicama”.

Breyanzi je izrađen od Vaših vlastitih bijelih krvnih stanica. Za to je potrebno uzeti nešto Vaše krvi i iz nje izdvojiti bijele krvne stanice, a zatim se te bijele krvne stanice pošalju u laboratorij kako bi se izradio lijek Breyanzi.

Za što se lijek Breyanzi koristi

Breyanzi se koristi za liječenje odraslih osoba s vrstom raka krvi koji se naziva limfom, a zahvaća limfno tkivo i uzrokuje nekontrolirani rast bijelih krvnih stanica. Breyanzi se primjenjuje za liječenje:

- difuznog B-velikostaničnog limfoma
- B-staničnog limfoma visokog stupnja
- primarnog medijastinalnog B-velikostaničnog limfoma
- folikularnog limfoma stupnja 3B.

Kako lijek Breyanzi djeluje

- Stanice u lijeku Breyanzi genetički su modificirane tako da mogu prepoznati stanice limfoma u Vašem tijelu.
- Kad se te stanice vrate u Vašu krv, one mogu prepoznati i napadati stanice limfoma.

2. Što morate znati prije nego što primite lijek Breyanzi

Ne smijete primiti lijek Breyanzi

- ako ste alergični na neki sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da biste mogli biti alergični, zatražite savjet svog liječnika.
- ako ne možete primiti terapiju (naziva se kemoterapija za limfocitnu depleciju) koja smanjuje broj bijelih krvnih stanica u krvi (pogledajte također dio 3 „Kako se daje Breyanzi“).

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego što primite lijek Breyanzi, morate obavijestiti svog liječnika:

- ako imate bilo kakvih plućnih ili srčanih tegoba
- ako imate nizak krvni tlak
- ako imate infekciju ili drugo upalno stanje. Infekciju će se liječiti prije nego što primite lijek Breyanzi.
- ako su Vam u posljednja 4 mjeseca transplantirane matične stanice neke druge osobe – te transplantirane stanice mogu napasti Vaše tijelo (bolest transplantata protiv primatelja) i uzrokovati simptome kao što su osip, mučnina, povraćanje, proljev i krvave stolice
- ako ste uočili da se simptomi raka pogoršavaju. Ti simptomi uključuju vrućicu, osjećaj slabosti, noćno znojenje, nagli gubitak težine.
- ako ste imali infekciju hepatitisom B ili C ili virusom humane imunodeficijencije (HIV)
- ako ste primili neko cjepivo tijekom posljednjih 6 tjedana ili ga planirate primiti tijekom sljedećih nekoliko mjeseci. Za više informacija pogledajte pod naslovom **Živa cjepiva** u nastavku teksta.

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom prije nego što primite lijek Breyanzi.

Bolesnici liječeni lijekom Breyanzi mogu razviti nove vrste raka. Nakon liječenja lijekom Breyanzi i sličnim lijekovima u bolesnika su prijavljeni slučajevi razvoja raka koji nastaje iz vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu T-stanice. Obratite se svojem liječniku ako primijetite bilo kakvu novu oteklinu žlijezda (limfnih čvorova) ili promjene na koži, kao što su novi osip ili kvržice.

Testovi i pretrage

Prije nego što primite lijek Breyanzi, liječnik će Vam:

- provjeriti pluća, srce i krvni tlak
- potražiti znakove infekcije; bilo koja infekcija liječit će se prije nego što primite lijek Breyanzi
- provjeriti imate li znakove bolesti transplantata protiv primatelja, što se može dogoditi nakon transplantacije matičnih stanica druge osobe
- provjeriti prisutnost mokraćne kiseline te koliko je stanica raka u Vašoj krvi. To će pokazati postoji li vjerojatnost da razvijete stanje pod nazivom sindrom lize tumora. Možda ćete dobiti lijekove za sprječavanje toga stanja.
- provjeriti pogoršava li se stanje Vašeg raka
- provjeriti imate li hepatitis B, hepatitis C ili infekciju HIV-om.

Nakon primjene lijeka Breyanzi

- Ako Vam nastanu neke ozbiljne nuspojave, morate to odmah reći liječniku ili medicinskoj sestri jer ih je možda potrebno liječiti. Pogledajte dio 4 pod naslovom „Ozbiljne nuspojave”.
- Liječnik će Vam redovito provjeravati krvnu sliku jer se broj krvnih stanica može smanjiti.
- Ostanite najmanje 4 tjedna u blizini zdravstvene ustanove u kojoj ste primili lijek Breyanzi. Pogledajte dijelove 3 i 4.
- Nemojte donirati krv, organe, tkiva ili stanice za transplantaciju.

Kako bi se saznalo više o dugotrajnim učincima lijeka Breyanzi, zamolit će Vas da se upišete u registar u kojem će se podaci o Vama bilježiti najmanje 15 godina.

Djeca i adolescenti

Breyanzi se ne smije davati djeci i adolescentima mlađim od 18 godina.

Drugi lijekovi i lijek Breyanzi

Obavijestite svojeg liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i lijekove koji Vam nisu bili propisani na recept.

Pogledajte u dijelu 3 informacije o lijekovima koje ćete primiti prije primjene lijeka Breyanzi.

Lijekovi koji utječu na imunosni sustav

Prije nego što primite lijek Breyanzi, recite svom liječniku ili medicinskoj sestri ako uzimate lijekove koji slabe imunosni sustav, kao što su:

- kortikosteroidi.

To je zbog toga što ti lijekovi mogu smanjiti učinak lijeka Breyanzi.

Drugi lijekovi kojima se liječi rak

Neki lijekovi protiv raka mogu smanjiti učinak lijeka Breyanzi. Liječnik će razmotriti jesu li Vam potrebna druga liječenja protiv raka.

Živa cjepiva

Ne smijete primiti određena cjepiva pod nazivom živa cjepiva:

- u roku od 6 tjedana prije nego što dobijete kratku kemoterapiju (pod nazivom kemoterapija za limfocitnu depleciju) kako bi Vam se tijelo pripremilo za lijek Breyanzi
- tijekom liječenja lijekom Breyanzi
- nakon liječenja dok se imunosni sustav oporavlja.

Obratite se svom liječniku ako trebate primiti bilo kakva cjepiva.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svojem liječniku za savjet prije nego što primite ovaj lijek ili terapiju za limfocitnu depleciju. Učinci lijeka Breyanzi kod trudnica ili dojilja nisu poznati te bi on mogao naškoditi Vašem nerođenom djetetu ili dojenčetu.

- Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni nakon liječenja lijekom Breyanzi, odmah se obratite svom liječniku.
- Prije početka liječenja obavite testiranje na trudnoću. Breyanzi se smije primijeniti samo ako rezultat testa pokaže da niste trudni.

Razgovarajte s liječnikom o potrebi za primjenom kontracepcije.

Ako ste primili lijek Breyanzi, razgovarajte o trudnoći s liječnikom.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte voziti, upravljati strojevima ni sudjelovati u aktivnostima u kojima morate biti oprezni najmanje 8 tjedana nakon liječenja. Breyanzi može uzrokovati pospanost, smanjiti svijest te uzrokovati smetenost i napadaje.

Breyanzi sadrži natrij, kalij i dimetilsulfoksid (DMSO)

Ovaj lijek sadrži do 12,5 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po bočici. To odgovara 0,6% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu. Po dozi se može primijeniti do 8 bočica, što ukupno sadrži 100 mg natrija ili 5% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži do 0,2 mmol (ili 6,5 mg) kalija po dozi. Liječnik će uzeti u obzir taj sadržaj kalija ako Vam bubrezi ne rade pravilno ili ako ste na prehrani s ograničenim unosom kalija.

Ovaj lijek sadrži i DMSO koji može uzrokovati teške reakcije preosjetljivosti.

3. Kako se daje Breyanzi

Kartica za bolesnika

- Liječnik će Vam dati karticu za bolesnika. Pažljivo je pročitajte i slijedite navedene upute.
- Karticu za bolesnika uvijek pokažite liječniku ili medicinskoj sestri pri svakom posjetu liječniku ili odlasku u bolnicu.

Davanje krvi za proizvodnju lijeka Breyanzi iz Vaših bijelih krvnih stanica

Breyanzi se izrađuje iz Vaših vlastitih bijelih krvnih stanica.

- Liječnik će Vam izvaditi nešto krvi pomoću cjevčice (katetera) umetnutog u venu. Iz krvi će izdvojiti nešto bijelih krvnih stanica. Ostatak krvi vratit će se u Vaše tijelo. To se naziva „leukafereza” i može trajati od 3 do 6 sati. Ovaj će postupak možda trebati ponoviti.
- Zatim će Vaše bijele krvne stanice poslati za proizvodnju lijeka Breyanzi.

Drugi lijekovi koje ćete primiti prije lijeka Breyanzi

- Nekoliko dana prije nego što primite lijek Breyanzi, primit ćete kratku kemoterapiju. Na taj se način uklanjaju Vaše postojeće bijele krvne stanice.
- Neposredno prije nego što primite lijek Breyanzi, dobit ćete paracetamol i antihistaminik. Time se smanjuje rizik od reakcija na infuziju i vrućice.

Kako se lijek Breyanzi primjenjuje

- Liječnik će provjeriti je li lijek Breyanzi pripremljen iz Vaše krvi, provjeravajući podudaraju li se podaci o identitetu bolesnika na naljepnicama lijeka s Vašim podacima.
- Breyanzi se daje infuzijom (kapanjem) kroz cjevčicu u venu.
- Najprije ćete primiti infuziju CD8 pozitivnih stanica, a odmah nakon toga slijedit će infuzija CD4 pozitivnih stanica. Vrijeme trajanja infuzije bit će različito, ali obično kraće od 15 minuta za svaki od ova 2 tipa krvnih stanica.

Nakon što ste primili lijek Breyanzi

- Ostanite u blizini zdravstvene ustanove u kojoj ste primili lijek Breyanzi najmanje 4 tjedna.
- Tijekom prvog tjedna nakon liječenja morat ćete doći u bolnicu 2 do 3 puta kako bi liječnik mogao provjeriti djeluje li liječenje - i pomoći Vam ako imate nuspojave. Pogledajte dijelove 2 i 4.

Ako propustite zakazani termin

Nazovite svog liječnika ili zdravstvenu ustanovu što je prije moguće kako biste zakazali drugi termin.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojavi bilo koja od sljedećih nuspojava nakon što ste primili lijek Breyanzi:

- vrućica, zimica ili tresavica, osjećaj umora, ubrzani ili neujednačeni otkucaji srca, osjećaj ošamućenosti i nedostatak zraka – to mogu biti simptomi ozbiljne tegobe pod nazivom sindrom otpuštanja citokina

- smetenost, smanjena opreznost (smanjena svijest), teškoće s govorom ili nerazumljiv govor, tresenje (tremor), osjećaj tjeskobe, osjećaj omaglice i glavobolja – to mogu biti simptomi stanja koje se naziva sindrom neurotoksičnosti povezane s imunskim efektorskim stanicama (ICANS) ili znakovi problema sa živčanim sustavom
- osjećaj topline, vrućica, zimica ili drhtanje – to mogu biti znakovi infekcije.
Te infekcije mogu biti uzrokovane:
 - niskim razinama bijelih krvnih stanica koje pomažu u borbi s infekcijama
 - niskim razinama protutijela koja se nazivaju imunoglobulini
- osjećaj jakog umora, slabosti i nedostatak zraka - to mogu biti znakovi niske razine crvenih krvnih stanica (anemija)
- krvarenje ili lako stvaranje modrica – to mogu biti znakovi niske razine krvnih stanica koje se nazivaju trombociti.

Odmah recite svom liječniku ako dobijete bilo koju od gore navedenih nuspojava nakon što ste primili Breyanzi jer Vam je možda potrebno hitno liječenje.

Ostale moguće nuspojave

Vrlo često: mogu se pojaviti u više od 1 od 10 osoba

- teškoće sa spavanjem
- nizak krvni tlak uključujući znakove kao što su omaglica, nesvjestica ili promjene vida
- kašalj
- mučnina ili povraćanje
- proljev ili zatvor
- bol u želucu
- otečeni gležnjevi, ruke, noge i lice.

Često: mogu se pojaviti u do 1 od 10 osoba

- teškoće s ravnotežom ili hodanjem
- visoki krvni tlak što može uključivati znakove kao što su vrlo jaka glavobolja, znojenje ili teškoće sa spavanjem
- promjene vida
- promjene u okusu
- moždani udar ili mali moždani udari
- utrnulost ili trnci u šakama ili stopalima
- konvulzije ili napadaji
- krvni ugrušci ili tegobe sa zgrušavanjem krvi
- krvarenje u crijevima
- smanjeno mokrenje
- reakcije na infuziju – kao što su omaglica, vrućica i nedostatak zraka
- niska razina fosfata u krvi
- niska razina kisika u krvi
- osip.

Manje često: mogu se pojaviti u do 1 od 100 osoba

- nova vrsta raka koji je nastao iz jedne vrste bijelih krvnih stanica koje se zovu T-stanice (sekundarna zloćudna bolest podrijetlom iz T-stanica)
- brzo raspadanje stanica raka što rezultira otpuštanjem toksičnih otpadnih tvari u krvotok – znak može biti tamna boja mokraće sa simptomima kao što su mučnina ili bol sa strane trbuha
- teško upalno stanje – simptomi mogu uključivati vrućicu, osip, povećanu jetru, slezenu i limfne čvorove
- slabost srca koja uzrokuje nedostatak zraka i oticanje gležnjeva
- tekućina oko pluća

- slabost mišića lica
- oticanje mozga.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Breyanzi

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „EXP”.

Čuvati zamrznuto u plinovitoj fazi tekućeg dušika ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Breyanzi sadrži

- Djelatna tvar je lizokaptagen maraleucel. Jedna bočica od 4,6 ml sadrži disperziju CAR pozitivnih vijabilnih T-stanica (komponentu CD8 pozitivnih stanica ili komponentu CD4 pozitivnih stanica) jačine $1,1 \times 10^6 - 70 \times 10^6$ CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica/ml za svaku staničnu komponentu. Može biti do 4 bočice svake stanične komponente, tj. CD8 pozitivnih ili CD4 pozitivnih stanica, ovisno o koncentraciji krioprezerviranog lijeka.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su Cryostor CS10 (sadrži dimetilsulfoksid ili DMSO), natrijev klorid, natrijev glukonat, natrijev acetat trihidrat, kalijev klorid, magnezijev klorid, ljudski albumin, N-acetil-DL-triptofan, kaprilatna kiselina, voda za injekcije. Pogledajte dio 2 „Breyanzi sadrži natrij, kalij i dimetilsulfoksid (DMSO)”.

Ovaj lijek sadrži genetički modificirane ljudske krvne stanice.

Kako Breyanzi izgleda i sadržaj pakiranja

Breyanzi je disperzija stanica za infuziju. Isporučuje se u bočicama kao blago neprozirna do neprozirna, bezbojna do žuta ili smečkasto-žuta disperzija. Jedna bočica sadrži 4,6 ml disperzije stanične komponente CD8+ ili CD4+.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Unutar ustanove lijek Breyanzi mora se prenositi u zatvorenim, nelomljivim, nepropusnim spremnicima.

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Pri rukovanju lijekom Breyanzi zdravstveni radnici moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nositi rukavice, zaštitnu odjeću i zaštitu za oči) kako bi izbjegli moguće prenošenje zaraznih bolesti.

Priprema prije primjene

Prije odmrzavanja bočica

- Potvrdite odgovara li bolesnikov identitet identifikacijskim oznakama bolesnika navedenima na pošiljci.
- Breyanzi se sastoji od CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica formuliranih kao odvojene stanične komponente CD8+ i CD4+, a za svaku komponentu postoji zasebni certifikat koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC). Pročitajte u RfIC-u (pričvršćen je unutar kutije) podatke o potrebnom broju štrcaljki i volumenu staničnih komponenti CD8+ i CD4+ koji treba primijeniti (naljepnice za štrcaljke nalaze se uz RfIC).
- Unaprijed potvrdite vrijeme infuzije i prilagodite početak odmrzavanja lijeka Breyanzi tako da bude odmrznut kada je bolesnik spreman za infuziju.

Napomena: Kad se bočice s CAR-pozitivnim vijabilnim T-stanicama (stanične komponente CD8+ i CD4+) izvade iz zamrzivača, odmrzavanje mora biti potpuno, a stanice treba primijeniti unutar 2 sata.

Odmrzavanje bočica

- Potvrdite odgovara li bolesnikov identitet identifikacijskim podacima bolesnika na vanjskoj kutiji i certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC).
- Iz vanjske kutije izvadite kutiju sa staničnom komponentom CD8+ i kutiju sa staničnom komponentom CD4+.
- Otvorite svaku unutarnju kutiju i vizualno pregledajte svaku bočicu da nema oštećenja. Ako su bočice oštećene, obratite se tvrtki.
- Pažljivo izvadite bočice iz kutija, položite ih na zaštitni podložak i odmrznite na sobnoj temperaturi. Sve bočice odmrzavajte istodobno. **Pazite da stanične komponente CD8+ i CD4+ držite odvojeno.**

Priprema doze

- Ovisno o koncentraciji CAR-pozitivnih vijabilnih T-stanica u svakoj komponenti, za potpunu dozu može biti potrebno više od jedne bočice svake stanične komponente CD8+ i CD4+. Za svaku bočicu sa staničnom komponentom CD8+ ili CD4+ treba pripremiti posebnu štrcaljku.

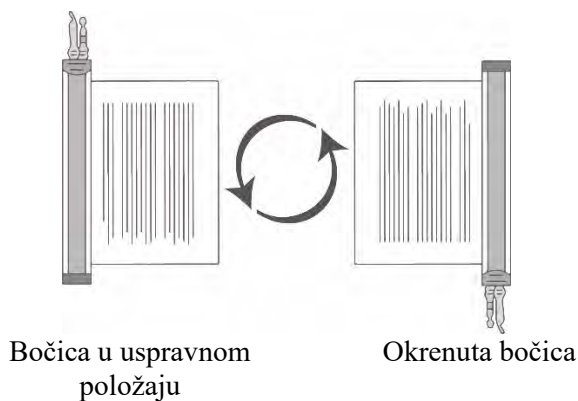
Napomena: Volumen koji treba izvući i upotrijebiti za infuziju može biti drugačiji za svaku komponentu.

- Iz svake bočice od 5 ml može se izvući volumen od 4,6 ml stanične komponente CD8+ ili CD4+ T-stanica. U certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC) za svaku komponentu naveden je volumen (ml) stanica koji treba izvući u svaku štrcaljku. Za izvlačenje navedenog volumena iz svake bočice upotrijebite najmanju potrebnu štrcaljku s *luer-lock* vrhom (od 1 ml do 5 ml). Štrcaljka od 5 ml ne smije se upotrijebiti za volumene manje od 3 ml.
- **Najprije pripremite štrcaljku(e) sa staničnom komponentom CD8+.** Potvrdite odgovaraju li identifikacijski podaci bolesnika na naljepnici štrcaljke sa staničnom komponentom CD8+ onima na naljepnici bočice sa staničnom komponentom CD8+. Na svaku štrcaljku sa staničnom komponentom CD8+ zalijepite odgovarajuću naljepnicu za štrcaljku prije nego što u štrcaljku(e) izvučete potreban volumen.
- Ponovite postupak za staničnu komponentu CD4+.

Napomena: Važno je provjeriti podudara li se izvučeni volumen svake stanične komponente s volumenom navedenim u odgovarajućem certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC).

Izvlačenje potrebnog volumena stanica iz svake bočice u zasebnu štrcaljku treba provoditi prema sljedećim uputama:

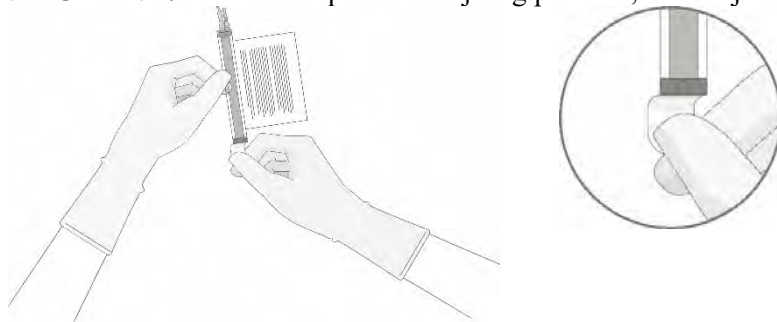
1. Držite odmrznutu bočicu u uspravnom položaju, a zatim je pažljivo okrenite prema dolje da se promiješaju stanice. Ako su vidljive nakupine, nastavite preokretati bočicu dok se nakupine ne razdvoje i stanice postanu ravnomjerno resuspendirane.



2. Vizualno pregledajte svaku odmrznutu bočicu zbog mogućih oštećenja ili curenja. Bočicu nemojte upotrijebiti ako je oštećena ili ako se nakupine nisu razdvojile; u tom slučaju obratite se tvrtki. Tekućina u bočicama treba biti blago neprozirna do neprozirna, bezbojna do žuta ili smečkasto-žuta.

3. S dna bočice uklonite polialuminijski pokrov (ako ga ima) i prebrišite membranu alkoholnom maramicom. Pustite da se osuši na zraku prije nego nastavite.

NAPOMENA: Ako i nema polialuminijskog pokrova, to ne utječe na sterilnost bočice.

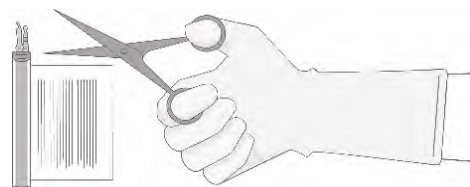


4. Držeći bočicu uspravno, odrežite nepropusni vršak cjevčice na vrhu bočice, neposredno iznad filtra, da biste napravili otvor za zrak na bočici.

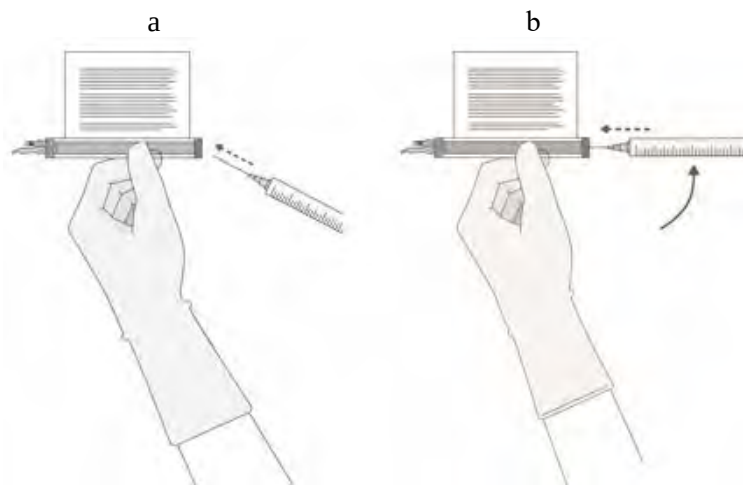
NAPOMENA: Pazite da točno izaberete cjevčicu s filtrom. Odrežite SAMO cjevčicu koja ima filter.



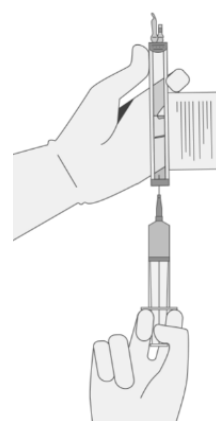
ODREŽITE OVDJE
Filtar



5. Držite iglu od 20 G, duljine 2,5 – 3,8 cm tako da je otvor vrha igle podalje od membranskog otvora za izvlačenje sadržaja.
- Umetanjem igle u membranu pod kutom 45° - 60° probušite membranski otvor za izvlačenje sadržaja.
 - Kako igla ulazi u bočicu, postupno povećavajte kut pod kojim umećete iglu.



6. Pazeći da NE uvlačite zrak u štrcaljku, polako izvucite ciljani volumen (kako je određeno u certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC)).



7. Prije nego što nastavite, pažljivo pregledajte da u štrcaljki nema ostataka raspadnutih stanica. Ako su prisutni ostaci raspadnutih stanica, obratite se tvrtki.
8. Provjerite odgovara li volumen stanične komponente CD8+/CD4+ volumenu navedenom za određenu komponentu u certifikatu koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC).

Kada ste provjerili volumen, okrenite bočicu i štrcaljku vodoravno i izvucite štrcaljku/iglu iz bočice.

Pažljivo odvojite iglu od štrcaljke i na štrcaljku stavite kapicu.



9. Nastavite bočicu držati u vodoravnom položaju kako bi se izbjeglo curenje iz bočice i vratite je u kutiju.
10. Odložite u otpad svaki neupotrijebljeni dio lijeka Breyanzi.

Primjena

- **NEMOJTE** upotrijebiti filter za leukodepleciju.
- Prije infuzije i tijekom razdoblja oporavka osigurajte da su na raspolaganju tocilizumab i oprema za hitnu pomoć. U iznimnom slučaju kada tocilizumab nije dostupan zbog nestašice koja je navedena u popisu nestašica Europske agencije za lijekove, osigurajte da na mjestu primjene lijeka budu dostupne druge odgovarajuće mjere liječenja CRS-a umjesto tocilizumaba.
- Provjerite podudara li se bolesnikov identitet s identifikacijskim oznakama bolesnika na naljepnici štrcaljke priloženoj uz certifikat koji dokazuje da infuzija ispunjava zahtjeve odobrenja za puštanje u promet (RfIC).
- Nakon što se komponente lijeka Breyanzi uvuku u štrcaljke, primijenite ih što prije. Ukupno vrijeme između vađenja lijeka Breyanzi iz zamrzivača i primjene bolesniku ne smije biti dulje od 2 sata.
- Prije i poslije svake primjene stanične komponente CD8+ ili CD4+ isperite sve infuzijske cjevčice intravenskom 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju.
- Najprije primijenite staničnu komponentu CD8+. Cjelokupni volumen stanične komponente CD8+ primjenjuje se intravenski pri brzini infuzije od približno 0,5 ml/min kroz najbliži ulaz ili krak Y priključka.
- Ako je za punu dozu stanične komponente CD8+ potrebno primijeniti više od sadržaja jedne štrcaljke, primijenite volumen svake štrcaljke jedan za drugim bez razmaka između primjene sadržaja štrcaljki (osim ako postoji klinički razlog za prekid nastavka primjene doze, npr. reakcija na infuziju). Kada je stanična komponenta CD8+ primijenjena, isperite cjevčice 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju.
- Staničnu komponentu CD4+ primijenite čim završi primjena stanične komponente CD8+, jednakim koracima i jednakom brzinom infuzije kao što je opisano za staničnu komponentu CD8+. Nakon primjene stanične komponente CD4+, isperite cjevčice 0,9%-tnom otopinom natrijevog klorida (9 mg/ml) za injekciju, pazite da upotrijebite dovoljno otopine da se cjevčice i i.v. kateter isperu cijelom duljinom. Trajanje infuzije će varirati i obično će biti kraće od 15 minuta za svaku komponentu.

Mjere koje treba poduzeti u slučaju nehotičnog izlaganja

U slučaju nehotičnog izlaganja treba se pridržavati nacionalnih smjernica za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla. Radne površine i materijali koji su možda bili u doticaju s lijekom Breyanzi moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinfekcijskim sredstvom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti pri zbrinjavanju lijeka

S neiskorištenim lijekom i svim materijalima koji su bili u doticaju s lijekom Breyanzi (kruti i tekući otpad) mora se rukovati i zbrinuti ih kao potencijalno infektivni otpad u skladu s nacionalnim smjernicama za rukovanje materijalom ljudskog podrijetla.