

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Breyanzi $1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL / $1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Breyanzi (lisocabtagene maraleucel) huwa prodott ibbażat fuq ċelluli awtologi ġenetikament modifikati dirett kontra CD19 li jikkonsisti minn ċelluli T CD8+ u CD4+ ippurifikati, f'kompożizzjoni definita, li ġew trasdotti separatament *ex vivo* bl-użu ta' vettur lentivirali inkompetenti għal replikar u li jesprimi riċettur ta' antiġen kimeriku (CAR - chimeric antigen receptor) anti-CD19 li jikkonsisti fi framment varjabbli b'katina waħda (scFv - single chain variable fragment) li jorbot dominju dderivat minn antikorp monoklonali speċifiku għal CD19 mill-ġrieden (mAb; FMC63) u porzjon tad-dominji ta' sinjalar tal-katina tal-endodominju kostimulatorju 4-1BB u CD3 zeta (ζ) u riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali maqtuġh (EGFRt - truncated epidermal growth factor receptor) mhux funzjonali.

2.2 Ghamla kwalitattiva u kwantitattiva

Breyanzi fih ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR, li jikkonsistu minn komponenti taċ-ċelluli CD8+ u CD4+ f'kompożizzjoni definita:

Komponent ta' ċelluli CD8+

Kull kunjett fih lisocabtagene maraleucel f'koncentrazzjoni speċifika għal-lott ta' ċelluli T awtologi ġenetikament modifikati sabiex jesprimu riċettur ta' antiġen kimeriku anti-CD19 (ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR). Il-prodott mediċinali huwa ppakkjat f'kunjett wiehed jew aktar li fih/fihom dispersjoni ta' ċelluli ta' $5.1-322 \times 10^6$ ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR ($1.1-70 \times 10^6$ ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR/mL) sospiżi f'soluzzjoni krijopreservattiva.

Kull kunjett fih 4.6 mL ta' komponent ta' ċelluli CD8+.

Komponent ta' ċelluli CD4+

Kull kunjett fih lisocabtagene maraleucel f'koncentrazzjoni speċifika għal-lott ta' ċelluli T awtologi ġenetikament modifikati sabiex jesprimu riċettur ta' antiġen kimeriku anti-CD19 awtologu (ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR). Il-prodott mediċinali huwa ppakkjat f'kunjett wiehed jew aktar li fih/fihom dispersjoni ta' ċelluli ta' $5.1-322 \times 10^6$ ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR ($1.1-70 \times 10^6$ ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR/mL) sospiżi f'soluzzjoni krijopreservattiva.

Kull kunjett fih 4.6 mL ta' komponent ta' ċelluli CD4+.

Jista' jkun meħtieġ aktar minn kunjett wiehed ta' kull wiehed mill-komponent taċ-ċellula CD8+ u/jew il-komponent taċ-ċellula CD4+ biex tinkiseb id-doża ta' Breyanzi. Il-volum totali li għandu jiġi ddożat u n-numru ta' kunjetti meħtieġa jistgħu jkunu differenti għal kull komponent taċ-ċellula.

L-informazzjoni kwantitattiva għal kull komponent taċ-ċellula tal-prodott mediċinali, inkluż in-numru ta' kunjetti (ara sezzjoni 6) li għandu jingħata, hija pprezentata fiċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC, release for infusion certificate) li jinsab ġewwa l-għatu tal-krijotrasportatur użat għat-trasport. L-RfIC għal kull komponent jinkludi l-volum totali li għandu jiġi ddożat, in-numru ta' kunjetti

meħtieġa u l-volum li għandu jiġi ddożat minn kull kunjett, abbazi tal-konċentrazzjoni ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR krijopreservati.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 12.5 mg sodium, 6.5 mg potassium, u 0.35 mL (7.5% v/v) dimethyl sulfoxide f'kull kunjett (ara sezzjoni 4.4).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Dispersjoni għall-infużjoni (infużjoni).

Dispersjoni ftit opaka sa opaka, bla kulur sa safra, jew safra tagħti fil-kannella.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Breyanzi huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti li għandhom limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa (DLBCL - diffuse large B-cell lymphoma), limfoma taċ-ċellula B ta' grad għoli (HGBCL - high grade B-cell lymphoma), limfoma taċ-ċellula B kbira medjastinali primarja (PMBCL - primary mediastinal large B-cell lymphoma) u limfoma follikulari ta' grad 3B (FL3B - follicular lymphoma grade 3B) li rkadew fi żmien 12-il xahar mit-tlestija ta', jew huma refrattarji għal, kimoimmunoterapija tal-ewwel linja.

Beyanzi huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'DLBCL, PMBCL u FL3B, li huma refrattarji jew li rkadew, wara żewġ linji ta' terapija sistemika jew aktar.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Breyanzi għandu jingħata f'ċentru tat-trattament kwalifikat.

It-trattament għandu jinbeda taħt id-direzzjoni u s-supervizjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fit-trattament ta' tumuri ematoloġiċi malinni u mħarreg fl-għoti u l-immaniġġjar ta' pazjenti ttrattati bi Breyanzi.

Għandhom ikunu disponibbli mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab għall-użu fil-każ ta' sindrome ta' rilaxx taċ-ċitokini (CRS, cytokine release syndrome) u t-tagħmir ta' emerġenza għal kull pazjent qabel infużjoni ta' Breyanzi. Iċ-ċentru tat-trattament għandu jkollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li jkun elenkat fil-katalgu ta' skarsezza tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, irid ikun hemm miżuri alternattivi adattati għat-trattament tas-CRS disponibbli minflok tocilizumab qabel l-infużjoni.

Pożoloġija

Breyanzi huwa maħsub għal użu awtologu (ara sezzjoni 4.4).

It-trattament jikkonsisti f'doża waħda għall-infużjoni li jkun fiha dispersjoni għall-infużjoni ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR f'kunjett wiehed jew aktar.

Id-doża fil-mira hija 100×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR (li jikkonsistu fi proporzjon ta' 1:1 ta' komponenti ta' ċelluli CD4+ u CD8+ fil-mira) fi hdan medda ta' $44-120 \times 10^6$ ċelluli T vijabbli

pożittivi għas-CAR. Ara ċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfC) li hemm mal-prodott għal informazzjoni addizzjonali dwar id-doża.

Id-disponibbiltà ta' Breyanzi għandha tkun ikkonfermata qabel ma jinbeda l-kors ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti.

Il-pazjenti għandhom jerggħu jiġu evalwati klinikament qabel l-għoti ta' kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti u Breyanzi biex jiġi assigurat li ma jkun hemm l-ebda raġuni għad-dewmien tat-terapija (ara sezzjoni 4.4).

Trattament minn qabel (kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti)

Kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti tikkonsisti f' cyclophosphamide 300 mg/m²/jum u fludarabine 30 mg/m²/jum, mogħtija ġol-vini għal tlitt ijiem. Ara l-informazzjoni dwar kif għandhom jiġu ordnati b'riċetta fludarabine u cyclophosphamide għal informazzjoni dwar aġġustament fid-doża għal indeboliment tal-kliewi.

Breyanzi għandu jingħata minn 2 sa 7 ijiem wara t-tlestija tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti.

Jekk ikun hemm dewmien ta' aktar minn ġimagħtejn bejn it-tlestija tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti u l-infużjoni ta' Breyanzi, il-pazjent għandu jiġi ttrattat mill-ġdid bil-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti qabel ma jirċievi l-infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

Premedikazzjoni

Huwa rakkomandat li tingħata premedikazzjoni b'paracetamol u diphenhydramine (25-50 mg, ġol-vini jew mill-ħalq) jew antistamina H1 oħra, 30 sa 60 minuta qabel l-infużjoni ta' Breyanzi biex titnaqqas il-possibbiltà ta' reazzjoni għall-infużjoni.

L-użu profilattiku ta' kortikosteroidi sistemici għandu jiġi evitat minħabba li l-użu jista' jinterferixxi mal-attività ta' Breyanzi (ara sezzjoni 4.4).

Monitoraġġ wara infużjoni

- Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati 2-3 darbiet matul l-ewwel ġimgħa wara l-infużjoni, għal sinjali u sintomi ta' CRS potenzjali, avvenimenti newroloġici u tossicitajiet oħra. It-tobba għandhom jikkunsidraw li l-pazjent jiddaħħal l-isptar mal-ewwel sinjali jew sintomi ta' CRS u/jew avvenimenti newroloġici.
- Il-frekwenza tal-monitoraġġ wara l-ewwel ġimgħa għandha ssir kif iqis xieraq it-tabib, u għandu jitkompla għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infużjoni.
- Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jibqgħu fil-vicinanza ta' ċentru tat-ttrattament kwalifikat għal mill-inqas 4 ġimgħat wara infużjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'infezzjoni tal-virus tal-immunodeficijenza umana (HIV), tal-virus tal-epatite B (HBV) u tal-virus tal-epatite C (HCV)

M'hemm l-ebda esperjenza klinika f'pazjenti b'infezzjoni attiva ta' HIV, HBV jew HCV.

L-iskrinjar għall-HIV, HBV attiv u HCV attiv għandu jitwettaq qabel il-ġbir taċ-ċelluli għall-manifattura. Materjal tal-lewkaferezi minn pazjenti b'infezzjoni attiva ta' HIV jew HCV mhux se jkun aċċettat għall-manifattura (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

M'hemm l-ebda esperjenza klinika f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina ta' ≤ 30 mL/min).

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Breyanzi fit-tfal u fl-adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Breyanzi huwa biss għal użu għal ġol-vini.

Preparazzjoni ta' Breyanzi

Qabel ma jinħallu l-kunjetti, għandu jiġi kkonfermat li l-identità tal-pazjent taqbel mal-identifikaturi uniċi tal-pazjent fuq ix-shipper, il-kartuna ta' barra u ċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC). In-numru totali ta' kunjetti li għandu jingħata għandu jiġi kkonfermat ukoll bl-informazzjoni fuq it-tikketta speċifika għall-pazjent fuq iċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC) (ara sezzjoni 4.4). Il-kumpanija għandha tiġi kkuntattjata minnufih jekk ikun hemm xi diskrepanzi bejn it-tikketti u l-identifikaturi tal-pazjent.

Għoti

- **TUŻAX** filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.
- Kun żgur li tocilizumab jew alternattivi xierqa, fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li huwa elenkat fil-katalgu ta' skarsezza tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, u t-tagħmir ta' emerġenza jkunu disponibbli qabel l-infużjoni u matul il-perjodu ta' rkupru.
- Ikkonferma li l-identità tal-pazjent taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq it-tikketta tas-siringa fornuta u fuq iċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC) rispettiv.
- Ladarba l-komponenti ta' Breyanzi jkunu ngħibdu fis-sirinigi, ipproċedi bl-għoti kemm jista' jkun malajr. Il-hin totali mit-tneħħija mill-post ta' hżin fil-friza għall-għoti lill-pazjent m'għandux jaqbeż is-sagħtejn.

Għal istruzzjonijiet dettaljati fuq il-preparazzjoni, l-amministrazzjoni, miżuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali u rimi ta' Breyanzi, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Għandhom jiġu kkunsidrati l-kontraindikazzjonijiet tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Tracċabilità

Għandhom japplikaw ir-rekwiżiti ta' tracċabilità ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata bbażati fuq iċ-ċelluli. Sabiex tiġi żgurata t-tracċabilità, l-isem tal-prodott, in-numru tal-lott u l-isem tal-pazjent ittrattat iridu jinżammu għal perjodu ta' 30 sena wara d-data ta' meta jiskadi l-prodott.

Użu awtologu

Breyanzi huwa intenzjonat biss għal użu awtologu u taħt l-ebda ċirkostanza ma għandu jingħata lil pazjenti oħrajn. Breyanzi ma għandux jingħata jekk l-informazzjoni fuq it-tikketti tal-prodott u ċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC) ma tabqilx mal-identità tal-pazjent.

Raġunijiet biex jiġi ttardjat it-trattament

Minhabba r-riskji assoċjati mat-trattament bi Breyanzi, l-infużjoni għandha ddum ma tingħata jekk pazjent ikollu xi waħda mill-kundizzjonijiet li ġejjin:

- Avvenimenti avversi serji mhux solvuti (speċjalment avvenimenti pulmonari, avvenimenti kardijaċi, jew pressjoni baxxa), inklużi dawk wara kimoterapija preċedenti.
- Infezzjonijiet attivi mhux ikkontrollati, jew disturbi infjammatorji.
- Marda attiva tat-trapjant kontra l-bniedem li jkun sarlu trapjant (GVHD, Graft-versus-Host Disease).

F'każ ta' infużjoni ttardjata ta' Breyanzi, ara sezzjoni 4.2.

Donazzjoni ta' demm, organi, tessuti u ċelluli

Pazjenti ttrattati bi Breyanzi m'għandhomx jagħtu demm, organi, tessuti u ċelluli għal trapjant.

Limfoma tas-sistema nervuża ċentrali (CNS - central nervous system)

M'hemm l-ebda esperjenza bl-użu ta' Breyanzi f'pazjenti b'limfoma primarja tas-CNS. Hemm esperjenza klinika limitata bl-użu ta' Breyanzi għal limfoma sekondarja tas-CNS (ara sezzjoni 5.1).

Trattament preċedenti b'terapija kontra CD19

Hemm esperjenza klinika limitata bl-użu ta' Breyanzi f'pazjenti esposti għal terapija preċedenti mmirata kontra CD19 (ara sezzjoni 5.1). Hemm *data* klinika limitata disponibbli dwar pazjenti li rriżultaw negattivi għal CD19 ittrattati bi Breyanzi. Pazjenti bi status negattiv għal CD19 skont l-immunoistokimika xorta jistgħu jesprimu CD19. Għandhom jiġu kkunsidrati r-riskji u l-benefiċċji potenzjali assoċjati mat-trattament ta' pazjenti negattivi għal CD19 bi Breyanzi.

Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini

CRS, inklużi reazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja jew fatali, jistgħu jseħħu wara infużjoni ta' Breyanzi. Għal pazjenti li rċevew linja waħda preċedenti ta' terapija għal limfoma taċ-ċellula B kbira (LBCL - large B-cell lymphoma), iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 4 ijiem (medda: 1 sa 63 jum, bil-limitu ta' fuq minhabba l-bidu ta' CRS, mingħajr deni, irrappurtat f'pazjent wiehed). Għal pazjenti li rċevew żewġ linji preċedenti ta' terapija jew aktar għal LBCL, iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 4 ijiem (medda: 1 sa 14-il jum). Inqas minn nofs il-pazjenti kollha ttrattati bi Breyanzi esperjenzaw xi grad ta' CRS (ara sezzjoni 4.8).

Fi studji kliniċi tagħbija għolja tat-tumur qabel infużjoni ta' Breyanzi kienet assoċjata ma' inċidenza oġhla ta' CRS.

Intużaw tocilizumab u/jew kortikosteroid għall-immaniġġjar ta' CRS wara infużjoni ta' Breyanzi (ara sezzjoni 4.8).

Monitoraġġ u mmaniġġjar ta' CRS

Is-CRS għandu jiġi identifikat abbażi tal-preżentazzjoni klinika. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati u ttrattati għal kawżi oħra ta' deni, ipossija u pressjoni baxxa.

Mill-inqas doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent għandha tkun fuq il-post u disponibbli qabel infużjoni ta' Breyanzi. Iċ-ċentru tat-trattament għandu jkollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li jkun elenkat fil-katalgu ta' skarsezza tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, iċ-ċentru tat-trattament irid ikollu aċċess għal miżuri alternattivi adattati għat-trattament tas-CRS minflok tocilizumab. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati 2-3 darbiet matul l-ewwel ġimgħa wara infużjoni ta' Breyanzi fiċ-ċentru tat-trattament kwalifikat għal sinjali u sintomi ta' CRS. Il-frekwenza tal-monitoraġġ wara l-ewwel ġimgħa għandha ssir kif iquis xieraq it-tabib, u għandu

jitkompli għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infużjoni. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk isehħu sinjali jew sintomi ta' CRS fi kwalunkwe mument, u għandhom jiġu ttrattati fil-pront.

Mal-ewwel sinjal ta' CRS, għandu jinbeda trattament b'kura ta' appoġġ, tocilizumab jew tocilizumab u kortikosteroidi, kif indikat f'Tabella 1. Breyanzi jista' jkompli jespandi wara l-ġhoti ta' tocilizumab u kortikosteroidi (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti li jesperjenzaw CRS għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għall-mod kif qed jiffunzjonaw il-qalb u l-organi sakemm jgħaddu s-sintomi. Għal CRS severa jew ta' theddida għall-hajja, għandhom jiġu kkunsidrati monitoraġġ fil-livell tat-taqsimu ta' kura intensiva u terapija ta' appoġġ.

Evalwazzjoni għal limfoistjoċitozi emofagoċitika/sindrome ta' attivazzjoni tal-makrofaġi (HLH/MAS, haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome) għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti b'CRS sever jew mhux risponsiv. It-trattament ta' HLH/ MAS għandu jingħata skont il-linji gwida istituzzjonali.

Jekk tkun suspettata tossiċità newroloġika konkorrenti waqt CRS, aġhti:

- Kortikosteroidi skont l-intervent aktar aggressiv ibbażat fuq is-CRS u l-grad ta' tossiċità newroloġika f'Tabelli 1 u 2
- Tocilizumab skont il-grad ta' CRS f'Tabella 1
- Mediċini kontra l-aċċessjonijiet skont il-grad ta' tossiċità newroloġika f'Tabella 2.

Tabella 1: Gwida għall-grad ta' CRS u l-immaniġġjar tas-CRS

Grad ta' CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidi ^b
Grad 1 Deni	Jekk 72 siegħa jew aktar wara infużjoni, ittratta b'mod sintomatiku. Jekk inqas minn 72 siegħa wara infużjoni, ikkunsidra tocilizumab 8 mg/kg IV fuq siegħa (li m'għandux jaqbeż it-800 mg).	Jekk 72 siegħa jew aktar wara infużjoni, ittratta b'mod sintomatiku. Jekk inqas minn 72 siegħa wara infużjoni, ikkunsidra dexamethasone 10 mg IV kull 24 siegħa.
Grad 2 Is-sintomi jeħtieġu u jirrispondu għal intervent moderat. Deni, rekwizit ta' ossiġnu inqas minn 40% frazzjoni ta' ossiġnu ispirat (FiO ₂ - fraction of inspired oxygen), jew pressjoni baxxa li tirispondi għal fluwidi jew doża baxxa ta' vażopressur wieħed, jew tossiċità ta' Grad 2 tal-organi.	Agħti tocilizumab 8 mg/kg IV fuq siegħa (li m'għandux jaqbeż it-800 mg). Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fi zmien 24 siegħa jew progress mgħaġġel, irrepeta tocilizumab u żid id-doża u l-frekwenza ta' dexamethasone (10-20 mg IV kull 6 sa 12-il siegħa). Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib jew progress kontinwu mgħaġġel, immassimizza dexamethasone, aqleb għal doża għolja ta' methylprednisolone 2 mg/kg jekk hemm bżonn. Wara 2 doži ta' tocilizumab, ikkunsidra immunosuppressanti alternattivi. Taqbiż 3 doži ta' tocilizumab f'24 siegħa, jew 4 doži b'kollox.	Jekk 72 siegħa jew aktar wara infużjoni, ikkunsidra dexamethasone 10 mg IV kull 12-24 siegħa. Jekk inqas minn 72 siegħa wara infużjoni, agħti dexamethasone 10 mg IV kull 12-24 siegħa.

Grad ta' CRS^a	Tocilizumab	Kortikosteroidi^b
Grad 3 Is-sintomi jeħtieġu u jirrispondu għal intervent aggressiv. Deni, ħtieġa ta' ossiġnu akbar minn jew ugwali għal 40% FiO ₂ , jew pressjoni baxxa li teħtieġ doża għolja jew vażopressuri multipli, jew tossiċità ta' Grad 3 ta' organu, jew transaminite ta' Grad 4.	Għal Grad 2.	Agħti dexamethasone 10 mg IV kull 12-il siegħa.
	Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fi żmien 24 siegħa jew progress mgħaġġel tas-CRS, eskala tocilizumab u l-użu ta' kortikosteroidi skont Grad 2.	
Grad 4 Sintomi ta' theddida għall-ħajja. Rekwiziti ta' ventilatur għall-appoġġ jew emodjalisi venovenuża kontinwa (CVVHD, continuous veno-venous hemodialysis) jew tossiċità ta' organu ta' Grad 4 (minbarra transaminite).	Għal Grad 2.	Agħti dexamethasone 20 mg IV kull 6 sigħat.
	Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib fi żmien 24 siegħa jew ikun hemm progress mgħaġġel tas-CRS, eskala tocilizumab u l-użu ta' kortikosteroidi skont Grad 2.	

^a Lee *et al* 2014.

^b Jekk jinbdeu il-kortikosteroidi, kompli għal mill-inqas 3 dozi jew sakemm is-sintomi jgħaddu kompletament, u kkunsidra it-twaqqif tal-kortikosteroidi b' mod gradwali.

Reazzjonijiet newroloġiċi avversi

Tossiċitajiet newroloġiċi, inkluż sindrome ta' newrotossiċità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), li jistgħu jkunu fatali jew ta' theddida għall-ħajja, sehew wara trattament bi Breyanzi, inkluż fl-istess ħin ma' CRS, wara li jgħaddi CRS, jew fin-nuqqas ta' CRS. Għal pazjenti li rċevew linja wahda preċedenti ta' terapija għal LBCL, iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel avveniment kien 8 ijiem (medda: 1 sa 63 jum) u għal pazjenti li rċevew żewġ linji preċedenti ta' terapija jew aktar għal LBCL, iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel avveniment kien 9 ijiem (medda: 1 sa 66 jum). L-iktar sintomi newroloġiċi komuni kienu jinkludu enċefalopatija, roġħda, afażja, delirju, sturdament u wġiħ ta' ras (ara sezzjoni 4.8).

Monitoraġġ u mmanigġjar ta' tossiċitajiet newroloġiċi

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati 2-3 darbiet matul l-ewwel ġimgħa wara infużjoni, fiċ-ċentru tat-trattament kwalifikat għal sinjali u sintomi ta' tossiċitajiet newroloġiċi. Il-frekwenza tal-monitoraġġ wara l-ewwel ġimgħa għandha ssir kif iquis xieraq it-tabib, u għandu jitkompla għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infużjoni. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu attenzjoni medika immedjata jekk isehhu sinjali u sintomi ta' tossiċità newroloġika fi kwalunkwe mument, u għandhom jiġu trattati fil-pront.

Jekk tkun suspettata tossiċità newroloġika, għandha tiġi mmanigġjata skont ir-rakkomandazzjonijiet fit-Tabella 2. Għandhom jiġu esklużi kawzi oħra ta' sintomi newroloġiċi, inklużi avvenimenti vaskulari. Għandha tiġi pprovduta terapija ta' appoġġ tal-kura intensiva għal tossiċitajiet newroloġiċi severi jew ta' theddida għall-ħajja.

Jekk ikun suspettat CRS konkorrenti waqt ir-reazzjoni ta' tossiċità newroloġika, agħti:

- Kortikosteroidi skont l-intervent aktar aggressiv ibbażat fuq is-CRS u l-grad ta' tossiċità newroloġika f'Tabelli 1 u 2
- Tocilizumab skont il-grad ta' CRS f'Tabella 1
- Medicieni kontra l-aċċessjonijiet skont il-grad ta' tossiċità newroloġika f'Tabella 2.

Tabella 2: Gwida għall-grad u l-immanigġjar ta' tossiċità newroloġika (NT - neurologic toxicity) / inkluż ICANS

Grad ta' tossiċità newroloġika inklużi s-sintomi li jidhru^a	Kortikosteroidi u medicini kontra l-aċċessjonijiet
---	---

Grad ta' tossicità newroloġika inklużi s-sintomi li jidhru^a	Kortikosteroidi u mediċini kontra l-aċċessjonijiet
<p>Grad 1* Hafif jew mingħajr sintomi.</p> <p>jew</p> <p>Punteġġ ICE ta' 7-9^b</p> <p>jew</p> <p>Livell imnaqqas ta' kuxjenza^c: iqum spontanjamment.</p>	<p>Ibda mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet.</p> <p>Jekk 72 siegħa jew aktar wara infużjoni, osserva.</p> <p>Jekk inqas minn 72 siegħa wara infużjoni, dexamethasone 10 mg IV kull 12 sa 24 siegħa għal 2-3 ijiem.</p>
<p>Grad 2* Moderat.</p> <p>jew</p> <p>Punteġġ ICE ta' 3-6^b</p> <p>jew</p> <p>Livell imnaqqas ta' kuxjenza^c: iqum bil-vuċi.</p>	<p>Ibda mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet.</p> <p>Dexamethasone 10 mg IV kull 12-il siegħa għal 2-3 ijiem, jew aktar għal sintomi persistenti. Ikkunsidra t-twaqqif bil-mod il-mod għal esponiment totali għall-kortikosteroidi ta' aktar minn 3 ijiem.</p> <p>Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib wara 24 siegħa jew ikun hemm aggravar tat-tossicità newroloġika, zid id-doża u/jew il-frekwenza ta' dexamethasone sa massimu ta' 20 mg IV kull 6 sigħat.</p> <p>Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib wara 24 siegħa oħra, is-sintomi jkomplu jipprogressaw b'mod rapidu, jew ikun hemm kumplikazzjonijiet ta' periklu għall-ħajja, agħti methylprednisolone (doża kbira tal-bidu ta' 2 mg/kg, segwita minn 2 mg/kg maqsuma f'4 darbiet kuljum; waqqaf bil-mod il-mod fi żmien 7 ijiem).</p>
<p>Grad 3* Sever jew medikament sinifikanti iżda mhux ta' theddida immedjata għall-ħajja; sptar jew titwil; limitazzjoni.</p> <p>jew</p> <p>Punteġġ ICE ta' 0-2^b <i>jekk il-punteġġ ICE huwa 0, imma l-pazjent jista' jittqajjem (eż., imqajjem b'afażja globali) u tista' ssir il-valutazzjoni.</i></p> <p>jew</p> <p>Livell imnaqqas ta' kuxjenza^c: iqum biss bi stimuli tattili,</p> <p>jew aċċessjonijiet^c, li jkunu jew:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwalunkwe aċċessjoni klinika, fokali jew generalizzata, li tgħaddi malajr, jew • aċċessjonijiet mhux konvulżivi fuq EEG li jgħaddu b'intervent, <p>jew zieda fl-ICP^c: edema fokali/lokali osservata bl-immaġini newroloġiċi.</p>	<p>Ibda mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet.</p> <p>Dexamethasone 10 sa 20 mg IV kull 8 sa 12-il siegħa. Il-kortikosteroidi mhumiex irrakkomandati għal uġiġħ ta' ras iżolat ta' Grad 3.</p> <p>Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib wara 24 siegħa jew ikun hemm aggravar tat-tossicità newroloġika, eskala għal methylprednisolone (doża u frekwenza skont Grad 2).</p> <p>Jekk hija suspettata edema ċerebrali, ikkunsidra iperventilazzjoni u terapija iperosmolari. Agħti doża għolja ta' methylprednisolone (1-2 g, irrepiti kull 24 siegħa jekk hemm bżonn; waqqaf bil-mod il-mod kif indikat klinikament) u cyclophosphamide 1.5 g/m².</p>

Grad ta' tossiċità newroloġika inklużi s-sintomi li jidhru^a	Kortikosteroidi u mediċini kontra l-aċċessjonijiet
<p>Grad 4* Ta' theddida għall-ħajja.</p> <p>jew</p> <p>Punteġġ ICE^b ta' 0</p> <p>jew</p> <p>Livell imnaqqas ta' kuxjenza^c li jkun jew:</p> <ul style="list-style-type: none"> • il-pazjent ma jistax jitqajjem jew jeħtieġ stimuli tattili vigorużi jew ripetittivi biex jitqajjem, jew • mitluf minn sensih jew f'koma, <p>jew aċċessjonijiet^c, li jkunu jew:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aċċessjoni li ddum ta' theddida għall-ħajja (> 5 min), jew • aċċessjonijiet kliniċi jew elettriċi ripetittivi mingħajr ritorn għal-linja bażi bejniethom, <p>jew sejbiet motorji^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dgħufija motorja fokali profonda bħal emipareżi jew parapareżi, <p>jew, żieda fl-ICP/edema ċerebrali^c, b'sinjali/sintomi bħal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • edema ċerebrali mifruxa osservata bl-immaġini newroloġiċi, jew • qagħda deċerebrata jew dekortikata, jew • paralizi tan-nerv kranjali VI, jew • papilledema, jew • triad ta' Cushing. 	<p>Ibda mediċini mhux sedattivi kontra l-aċċessjonijiet (eż., levetiracetam) għal profilassi tal-aċċessjonijiet.</p> <p>Dexamethasone 20 mg IV kull 6 sigħat.</p> <p>Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib wara 24 siegħa jew ikun hemm aggravar tat-tossiċità newroloġika, eskala għal methylprednisolone (doża u frekwenza skont Grad 2).</p> <p>Jekk hija suspettata edema ċerebrali, ikkunsidra iperventilazzjoni u terapija iperosmolari. Agħti doża għolja ta' methylprednisolone (1-2 g, irrepiti kull 24 siegħa jekk hemm bżonn; waqqaf bil-mod il-mod kif indikat klinikament), u cyclophosphamide 1.5 g/m².</p>

EEG = Electroencefalogramma; ICE = Enċefalopatija assoċjata maċ-ċelluli tal-effector immunitarju; ICP = pressjoni intrakranjali

* Gradazzjoni skont NCI CTCAE jew ASTCT/ICANS

^aL-immaniġġjar huwa ddeterminat mill-aktar avveniment sever, mhux attribwibbli għall-ebda kawża oħra.

^bJekk il-pazjent jista' jitqajjem u jista' jagħmel il-Valutazzjoni tal-ICE, ivvaluta: l-Orjentazzjoni (orjentat fir-rigward tas-sena, ix-xahar, il-belt, l-isptar = 4 punti); is-Semmija (isemmi 3 oġġetti, eż., ipponta lejn arloġġ, biro, buttuna = 3 punti); l-Osservazzjoni tal-Ordinijiet (eż., "urini 2 swaba") jew "aġhlaq għajnejk u oħroġ ilsienek" = punt 1); il-Kitba (jekk jistax jikteb sentenza normali = punt 1); u l-Attenzjoni (jgħodd lura mill-100 għaxra għaxra = punt 1). Jekk il-pazjent ma jistax jitqajjem u ma tistax ssir il-Valutazzjoni tal-ICE (ICANS ta' Grad 4) = 0 punti.

^cAttribwibbli għall-ebda kawża oħra.

Infezzjonijiet u newtrogenija bid-deni

Breyanzi m'għandux jingħata lil pazjenti b'infezzjoni attiva klinikament sinifikanti jew disturb infjammatorju. Infezzjonijiet severi, inklużi infezzjonijiet ta' theddida għall-ħajja jew fatali, sehħew f'pazjenti wara li rċewew dan il-prodott mediċinali (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni qabel u wara l-għoti u jiġu trattati kif xieraq. Antimikrobjali profilattici għandhom jingħataw skont linji gwida istituzzjonali standard.

Giet osservata newtrogenija bid-deni f'pazjenti wara t-trattament b'Breyanzi (ara sezzjoni 4.8) u din tista' tkun konkorrenti ma' CRS. Fil-każ ta' newtrogenija bid-deni, l-infezzjoni għandha tiġi evalwata u mmaniġġjata b'antibijotiċi li għandhom użu wiesa', fluwidi u trattament ieħor ta' appoġġ kif indikat medikament.

Pazjenti ttrattati bi Breyanzi jistgħu jkunu f'riskju akbar ta' infezzjonijiet severi/fatali tal-COVID-19. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir dwar l-importanza ta' miżuri ta' prevenzjoni.

L-attivazzjoni mill-ġdid virali

L-attivazzjoni mill-ġdid virali (eż., HBV, il-herpesvirus uman 6 [HHV-6]) tista' ssehh f'pazjenti b'immunosoppressjoni.

Il-manifestazzjonijiet tal-attivazzjoni mill-ġdid virali jistgħu jikkumplikaw u jdewmu d-dijanjozi u t-trattament xieraq ta' avvenimenti avversi relatati maċ-ċelluli T CAR. Għandhom isiru evalwazzjonijiet dijanjostiċi xierqa biex jgħinu jiddifferenzjaw dawn il-manifestazzjonijiet minn avvenimenti avversi relatati maċ-ċelluli T CAR.

L-attivazzjoni mill-ġdid tal-HBV, li f'xi każijiet tirriżulta f'epatite fulminanti, insuffiċjenza tal-fwied u mewt, tista' ssehh f'pazjenti ttrattati bi prodotti mediċinali diretti kontra ċelluli B. Għal pazjenti bi storja preċedenti ta' HBV, hija rakkomandata terapija profilattika antivirali soppressiva biex tiġi evitata l-attivazzjoni mill-ġdid tal-HBV matul u wara t-terapija bi Breyanzi (ara sezzjoni 5.1).

Ittestjar serologiku

L-iskrinjar għall-HBV, HCV u HIV għandu jitwettaq qabel il-ġbir taċ-ċelluli għall-manifattura (ara sezzjoni 4.2).

Ċitopenji fit-tul

Il-pazjenti jistgħu juru ċitopenji għal bosta ġimghat wara l-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti u Breyanzi (ara sezzjoni 4.8). L-għadd tad-demem għandu jiġi mmonitorjat qabel u wara l-għoti ta' Breyanzi. Ċitopenji fit-tul għandhom jiġu mmanigġjati skont il-linji gwidi kliniċi.

Ipogammaglobulinemija

Tista' ssehh aplażija taċ-ċelluli B li twassal għal ipogammaglobulinemija f'pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament bi Breyanzi. L-ipogammaglobulinemija għet osservata b'mod komuni hafna f'pazjenti ttrattati bi Breyanzi (ara sezzjoni 4.8). Il-livelli tal-immunoglobulina għandhom jiġu mmonitorjati wara t-trattament u mmanigġjati skont il-linji gwida kliniċi inklużi prekawzjonijiet għal infezzjonijiet, profilassi antibijotika u/jew sostituzzjoni ta' immunoglobulina.

Tumuri sekondarji malinni inkluż li joriġina miċ-ċelluli T

Pazjenti ttrattati bi Breyanzi jistgħu jiżviluppaw tumuri sekondarji malinni. Tumuri malinni taċ-ċelluli T ġew irrapportati wara trattament ta' tumuri malinni ematoloġiċi b'terapija taċ-ċelluli T CAR diretta kontra BCMA jew CD19, inkluż Breyanzi. Tumuri malinni taċ-ċelluli T, inklużi tumuri malinni pożittivi għal CAR, ġew irrapportati fi żmien ġimghat u sa diversi snin wara l-għoti ta' terapija taċ-ċelluli T CAR diretta kontra CD19 jew BCMA,. Kien hemm riżultati fatali. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati tul haġjithom għal tumuri sekondarji malinni. Fil-każ li jsehh tumor sekondarju malinn li joriġina minn ċellula T, il-kumpanija għandha tiġi kkuntattjata biex jinkisbu iSTRUZZJONIJET DWAR IL-ĠBIR TA' KAMPJUNI TA' TUMUR Għall-ittestjar.

Sindrome tal-lisi tat-tumur (TLS)

It-TLS jista' jsehh f'pazjenti ttrattati b'terapija CAR T. Biex jitnaqqas ir-riskju ta' TLS, pazjenti b'livell għoli ta' aċidu uriku jew tagħbija għolja tat-tumur għandhom jirċievu allopurinol, jew profilassi alternattiva, qabel l-infużjoni ta' Breyanzi. Is-sinjali u s-sintomi ta' TLS għandhom jiġu mmonitorjati u mmanigġjati skont il-linji gwida kliniċi.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Jistgħu jseħhu reazzjonijiet allergiċi bl-infużjoni ta' Breyanzi. Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva serji, inkluż anafilassi, jistgħu jseħhu minhabba dimethyl sulfoxide.

Tražmissjoni ta' aġent infettiv

Għalkemm Breyanzi jiġi ttestjat għall-isterilità u l-mikoplażma, jeżisti riskju ta' trażmissjoni ta' aġenti infettivi. Għalhekk, il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jagħtu Breyanzi għandhom jimmonitorjaw il-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet wara t-treatment u jittrattawhom b'mod xieraq, jekk ikun meħtieġ.

Interferenza mal-ittejtjar viroloġiku

Minhabba firxiet limitati u qosra ta' informazzjoni ġenetika identika bejn il-vettur lentivirali użat biex joħloq Breyanzi u l-HIV, xi testijiet tal-aċidu nukleiku (NAT – nucleic acid tests) tal-HIV jistgħu jagħtu riżultat pożittiv falz.

Trapjant preċedenti ta' ċelluli staminali (GVHD)

Mhuwiex irrakkomandat li l-pazjenti li sarilhom trapjant taċ-ċelluli staminali alloġeniċi u li jbatu minn GVHD akuta jew kronika attiva jirċievu treatment minhabba r-riskju potenzjali li Breyanzi jaggrava l-GVHD.

Segwitu fit-tul

Il-pazjenti huma mistennija li jiġu rreġistrati f'reġistru u se jiġu segwiti fir-reġistru sabiex jiġu mifhuma aħjar is-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' Breyanzi.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 12.5 mg sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 0.6% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Dan il-prodott mediċinali fih 0.2 mmol (jew 6.5 mg) ta' potassium f'kull kunjett. Dan għandu jitqies f'pazjenti li jbatu minn tnaqqis fil-funzjoni tal-kliwi jew f'pazjenti li jikkontrollaw l-ammont ta' potassium li jieħdu fid-dieta.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni fil-bnedmin.

Antikorpi monoklonali diretti kontra r-riċettur tal-fattur tat-tkabbir epidermali (anti-EGFR mabs - monoclonal antibodies directed against the epidermal growth factor receptor)

Il-persistenza fit-tul taċ-ċelluli T CAR tista' tkun affettwata mill-użu sussegwenti ta' anti-EGFR mabs madankollu, hemm informazzjoni limitata disponibbli dwar l-użu kliniku ta' anti-EGFR mabs f'pazjenti ttrattati bi Breyanzi.

Vaċċini ħajjin

Is-sigurtà tal-immunizzazzjoni b'vaċċini virali ħajjin waqt jew wara t-treatment bi Breyanzi ma ġietx studjata. Bħala miżura ta' prekawzjoni, it-tilqim b'vaċċini ħajjin mhuwiex rakkomandat għal mill-inqas 6 ġimgħat qabel il-bidu tal-kimoterapja li tnaqqas il-limfoċiti, matul it-treatment bi Breyanzi, u sal-irkupru immunitarju wara t-treatment.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

L-istat tat-tqala għal nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jiġi vverifikat permezz ta' test tat-tqala qabel ma jinbeda t-trattament bi Breyanzi.

Ara l-informazzjoni dwar kif jiġu ordnati fludarabine u cyclophosphamide għal informazzjoni dwar il-htieġa għal kontraċezzjoni effettiva f'pazjenti li jirċievu l-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti.

M'hemmx biżżejjed *data* dwar l-esponiment biex tiġi pprovduta rakkomandazzjoni dwar it-tul tal-kontraċezzjoni wara t-trattament bi Breyanzi.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' lisocabtagene maraleucel f'nisa tqal. Ma saru l-ebda studji fl-animali dwar it-tossicità riproduttiva u tal-iżvilupp biex jivvalutaw jekk jistax jikkawża ħsara lill-fetu meta jingħata lil mara tqala (ara sezzjoni 5.3).

Mhux magħruf jekk lisocabtagene maraleucel għandux il-potenzjal li jiġi trasferit lill-fetu. Ibbażat fuq il-mekkanizmu ta' azzjoni, jekk iċ-ċelluli trasdotti jaqsmu l-plaċenta, jistgħu jikkawżaw tossicità fetali, inklużi limfoċitopenja taċ-ċelluli B. Għalhekk, l-użu ta' Breyanzi mhux rakkomandat f'nisa tqal jew fin-nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċezzjoni. In-nisa tqal għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskji potenzjali għall-fetu. Tqala wara t-terapija bi Breyanzi għandha tiġi diskussa mat-tabib li jagħti t-trattament.

Għandha tiġi kkunsidrata l-valutazzjoni tal-livelli ta' immunoglobulina u ċelluli B fi trabi tat-twelid ta' ommijiet ittrattati.

Treddigh

Mhux magħruf jekk lisocabtagene maraleucel jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem jew trasferit lit-tarbija li qed tiġi mredda'. In-nisa li qed iredgħu għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskju potenzjali għat-tarbija li qed tiġi mredda'.

Fertilità

M'hemm l-ebda *data* dwar l-effett ta' lisocabtagene maraleucel fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Breyanzi jista' jkollu effett qawwi hafna fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

Minhabba l-potenzjal għal avvenimenti newroloġiċi, inkluż stat mentali mibdul jew aċċessjonijiet bi Breyanzi, pazjenti li jirċievu Breyanzi għandhom joqogħdu lura milli jsuqu jew ihaddmu magni kbar jew potenzjalment perikolużi għal mill-inqas 8 ġimgħat wara infużjoni ta' Breyanzi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Pazjenti li rċeew linja wahda preċedenti ta' terapija għal LBCL

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti f'din is-sezzjoni kienu kkaratterizzati f'177 pazjent infużati bi Breyanzi minn 3 studji miġbura TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006], u TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, koorti 2].

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni ta' kwalunkwe grad kienu newtrogenija (71%), anemija (45%), CRS (45%), u tromboċitopenija (43%).

Ir-reazzjonijiet avversi serji l-iktar komuni kienu CRS (12%), newtrogenija (3%), disturbi infettivi batterjali (3%), infezzjoni b'patogenu mhux speċifikat (3%), tromboċitopenija (2%), newtrogenija bid-deni (2%), deni (2%), afażja (2%), ugiġh ta' ras (2%), stat konfużjonali (2%), emboliżmu pulmonari (2%), anemija (1%), emoraġġija gastrointestinali fil-parti ta' fuq (1%), u roġhda (1%).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni ta' Grad 3 jew oġhla kienu jinkludu newtrogenija (68%), tromboċitopenija (33%), anemija (31%), limfopenija (17%), lewkopenija (17%), newtrogenija bid-deni (5%), u infezzjonijiet batterjali (5%).

Pazjenti li rċevew żewġ linji preċedenti ta' terapija jew aktar għal LBCL

Ir-reazzjonijiet avversi deskritti f'din is-sezzjoni kienu kkaratterizzati f'384 pazjent infużati bi Breyanzi minn 4 studji miġbura (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, koorti 1, 3 u 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] u OUTREACH [017007]).

L-iktar reazzjonijiet avversi komuni ta' kwalunkwe grad kienu newtrogenija (68%), anemija (45%), CRS (38%), għeja (37%), u tromboċitopenija (36%).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji komuni kienu jinkludu CRS (18%), infezzjoni b'patogenu mhux speċifikat (6%), deni (4%), enċefalopatija (4%), newtrogenija bid-deni (4%), newtrogenija (3%), tromboċitopenija (3%), afażja (3%), disturbi infettivi batterjali (3%), roġhda (3%), stat konfużjonali (3%), anemija (2%), u pressjoni baxxa (2%).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ta' Grad 3 jew oġhla kienu jinkludu newtrogenija (64%), anemija (34%), tromboċitopenija (29%), lewkopenija (25%), limfopenija (9%), infezzjoni b'patogenu mhux speċifikat (8%) u newtrogenija bid-deni (8%).

Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Il-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi hi bbażata fuq *data* miġbura minn 6 studji (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, koorti 1, 2, 3, u 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003], u PILOT [017006]), f'561 pazjent adult u mir-rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq fil-medda tad-doża ta' 44-120 x 10⁶ ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR b'LBCL R/R, definita bħala DLBCL, HGBCL, PMBCL u FL3B, li rċevew doża ta' lisocabtagene maraleucel. Il-frekwenzi ta' reazzjonijiet avversi minn studji kliniċi huma bbażati fuq frekwenza ta' avvenimenti avversi ta' kull kawża, fejn proporzjon tal-avvenimenti għal reazzjoni avversa jista' jkollhom kawżi oħra.

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati huma ppreżentati hawn taħt. Dawn ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi tal-MedDRA u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna (≥ 1/10), komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1 000 sa < 1/100) u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi għall-medicina identifikati bi Breyanzi

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC)	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet ^a	Komuni ħafna	Infezzjonijiet - patogenu mhux speċifikat Disturbi infettivi batterjali
	Komuni	Disturbi infettivi virali Disturbi infettivi fungali

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC)	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Mhux komuni	Tumur malinn sekondarju li joriġina miċ-ċelluli T
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni ħafna	Newtopenija Anemija Trombocitopenija Lewkopenija Limfopenija
	Komuni	Newtopenija bid-deni Ipoibrinogenemija
	Mhux komuni	Panċitopenija
Disturbi fis-sistema immunitarja	Komuni ħafna	Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini Ipoammaglobulinemija
	Mhux komuni	Limfoistjoċitozi emofagoċitika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Ipofofatemija
	Mhux komuni	Sindrome tal-lisi tat-tumur
Disturbi psikjatriċi	Komuni ħafna	Nuqqas ta' rqaq
	Komuni	Delirju ^b Ansjetà
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Ugħigh ta' ras ^c Enċefalopatija ^d Sturdament ^e Rogħda ^f
	Komuni	Afażja ^g Newropatija periferali ^h Disturb tal-vista ⁱ Atassja ^j Disturb fit-togħma ^k Sindrome ċerebellari ^l Disturb ċerebrovaskulari ^m Aċċessjoni ⁿ
	Mhux komuni	Paraliżi fil-wiċċ Edema fil-moħħ
	Mhux magħruf	Sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli tal-effector immunitarju*
Disturbi fil-qalb	Komuni ħafna	Takikardija
	Komuni	Arritmija ^o
	Mhux komuni	Kardjomijopatija
Disturbi vaskulari	Komuni ħafna	Pressjoni baxxa
	Komuni	Pressjoni għolja Trombozi ^p
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni ħafna	Sogħla Qtuġh ta' nifs ^q
	Komuni	Effużjoni plewrali Nuqqas ta' ossiġenu
	Mhux komuni	Edema pulmonari
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Nawsja Dijarea Stitikezza Ugħigh addominali Rimettar
	Komuni	Emorraġija gastrointestinali ^r

Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC)	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Raxx
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Komuni	Korriment akut tal-kliewi ^s
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Għeja Deni Edema ^t
	Komuni	Tkexkix ta' bard
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Komuni	Reazzjoni relatata mal-infużjoni

* L-avveniment ma ngħarx b'mod sistematiku fil-provi kliniċi.

^a Infekzjonijiet u infestazzjonijiet huma raggruppati skont it-terminu tal-ogħla livell tal-grupp tal-MedDRA

^b Delirju jinkludi aġitazzjoni, delirju, delużjoni, diżorjentament, alluċinazzjoni, alluċinazzjoni viżwali, irritabilità, irrekwitezza

^c Uġiġħ ta' ras tinkludi wġiġħ ta' ras, emigranja, emigranja b'awra, uġiġħ ta' ras minħabba s-sinus

^d Enċefalopatija tinkludi amnesija, disturb konjittiv, stat ta' konfużjoni, disturb ta' depersonalizzazzjoni/derealizzazzjoni, tnaqqis fil-livell tal-ġharfien, disturb fl-attenzjoni, enċefalopatija, flat affect, letargija, lewkoenċefalopatija, tintilef minn sensik, indeboliment tal-memorja, indeboliment mentali, bidliet fl-istat mentali, paranojja, nġhas, stat ta' kważi telf ta' koxjenza

^e L-isturdament jinkludi sturdament, sturdament meta ċċaqlaq rasek, presinkope, sinkope

^f Rogħda tinkludi roġħda essenzjali, roġħda waqt moviment intenzjonat, roġħda waqt li ma jkunx qed isir moviment, roġħda

^g Afażja tinkludi afażja, tliissin mhux organizzat, disartrija, disfonja, tliissin li jsir aktar bil-mod

^h Newropatija periferali tinkludi polinewropatija li tikkawża ħsara lis-saff ta' myelin tan-nervituri, iperastesija, ipoestesija, iporeflessija, newropatija periferali, paresteżija, newropatija periferali motorja, newropatija periferali tas-sensi, telf sensorjali

ⁱ Disturb fil-vista jinkludi għama, għama unilaterali, paralizi tal-harsa, midrijażi, nistagmu, vista mċajpra, difett fil-kamp viżiv, indeboliment viżiv

^j L-atassja tinkludi atassja, disturbi fil-mixja

^k Disturb fit-togħma jinkludi tibdil fis-sens tat-togħma, disturb tat-togħma

^l Sindrome ċerebellari jinkludi disturb fil-bilanċ, disdijadokokinezi, diskinesija, dismetrija, indeboliment fil-koordinazzjoni bejn l-idejn u l-għajnejn

^m Disturb ċerebrovaskulari jinkludi infart ċerebrali, trombozi venuża ċerebrali, emorraġija intrakranjali, attakk iskemiku temporanju

ⁿ Aċċessjoni tinkludi aċċessjoni, status epilepticus

^o Arritmija tinkludi aritmija, fibrillazzjoni atrijali, imblokk atrioventrikulari komplet, imblokk atrioventrikulari tat-tieni grad, takikardja supraventrikulari, takikardja ventrikulari

^p Trombozi tinkludi trombozi tal-vini profondi, emboliżmu, emboliżmu venuż, emboliżmu pulmonari, trombozi, trombozi tal-vena cava, trombozi venuża, trombozi fil-vini tad-dirġajn/riġlejn

^q Qtuġħ ta' nifs jinkludi insuffiċjenza respiratorja akuta, qtuġħ ta' nifs, qtuġħ ta' nifs minħabba l-istrapazz, insuffiċjenza respiratorja

^r Emorraġija gastrointestinali tinkludi emorraġija gastrika, emorraġija ta' ulċera gastrika, emorraġija gastrointestinali, ematokeżija, emorraġija gastrointestinali fil-parti ta' isfel, melaena, emorraġija mir-rektum, emorraġija gastrointestinali fin-naħa ta' fuq

^s Ħsara akuta tal-kliewi tinkludi ħsara akuta tal-kliewi, żieda fil-kreatinina tad-dem, tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari, insuffiċjenza tal-kliewi, indeboliment tal-kliewi, ħsara fil-kliewi

^t Edema tinkludi edema ġeneralizzata, edema lokalizzata, edema, edema ġenitali, edema periferali, nefha periferali, edema fl-iscrotum, nefha.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini

Għal pazjenti li rċevew linja waħda preċedenti ta' terapija għal LBCL, CRS seħħ f'45% tal-pazjenti, li 1% minnhom esperjenzaw CRS ta' Grad 3 (l-ebda avveniment fatali). Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 4 ijiem (medda: 1 sa 63 jum, bil-limitu ta' fuq minħabba l-bidu ta' CRS, mingħajr deni, irrappurtat f'pazjent wiehed) u t-tul medjan ta' CRS kien ta' 4 ijiem (medda: 1 sa 16-il jum).

Il-manifestazzjonijiet l-aktar komuni ta' CRS kienu jinkludu deni (44%), pressjoni baxxa (12%), tkexkix ta' bard (5%), ipossja (5%), takikardija (4%), uġiġħ ta' ras (3%), u għeja (2%).

Fi studji kliniċi, 42 minn 177 (24%) pazjent irċevew tocilizumab u/jew kortikosteroidi għal CRS wara infużjoni ta' Breyanzi. Tmintax-il pazjent (10%) irċevew tocilizumab biss, 24 (14%) pazjent irċevew tocilizumab u kortikosteroid u l-ebda pazjent ma rċieva kortikosteroidi biss.

Għal pazjenti li rċevew żewġ linji preċedenti ta' terapija jew aktar għal LBCL, CRS seħħ f'38% tal-pazjenti, 2% minnhom esperjenzaw CRS ta' Grad 3 jew 4 (sever jew ta' periklu għall-ħajja). Ma kien hemm l-ebda avveniment fatali. Fost il-pazjenti li mietu wara li rċevew Breyanzi, 4 minnhom kienu għaddejnin minn avvenimenti ta' CRS fil-ħin tal-mewt. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 4 ijiem (medda: 1 sa 14-il jum) u t-tul ta' żmien medjan kien ta' 5 ijiem (medda: 1 sa 17-il jum).

Il-manifestazzjonijiet l-aktar komuni ta' CRS kienu jinkludu deni (38%), pressjoni baxxa (18%), takikardija (13%), tkexkix ta' bard (9%), u nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti (8%).

Fi studji kliniċi, 74 minn 384 (19%) pazjent irċevew tocilizumab u/jew kortikosteroidi għal CRS wara infużjoni ta' Breyanzi. Sebgha u tletin (10%) pazjent irċevew tocilizumab biss, 29 (8%) irċevew tocilizumab u kortikosteroid u 8 (2%) irċevew kortikosteroidi biss. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Reazzjonijiet newroloġiċi avversi

Għal pazjenti li rċevew linja waħda preċedenti ta' terapija għal LBCL, tossicitajiet newroloġiċi assoċjati maċ-ċellula T CAR, evalwati mill-investigatur, seħħew f'18% tal-pazjenti li rċevew Breyanzi, inklużi każijiet ta' Grad 3 f'5% tal-pazjenti (l-ebda avveniment fatali). Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel avveniment kien 8 ijiem (medda: 1 sa 63 jum); 97% tat-tossicitajiet newroloġiċi kollha seħħew fl-ewwel 8 ġimgħat wara l-infużjoni ta' Breyanzi. It-tul ta' żmien medjan għal tossicitajiet newroloġiċi kien ta' 6 ijiem (medda: 1 sa 89 jum).

L-iktar tossicitajiet newroloġiċi komuni kienu jinkludu enċefalopatija (10%), roġħda (8%), afażja (5%), sturdament (2%), u wġiġħ ta' ras (1%).

Għal pazjenti li rċevew żewġ linji preċedenti ta' terapija jew aktar għal LBCL, tossicitajiet newroloġiċi assoċjati maċ-ċellula T CAR evalwati mill-investigatur seħħew f'26% tal-pazjenti li rċevew Breyanzi, inklużi każijiet ta' Grad 3 jew 4 f'10% tal-pazjenti (l-ebda avvenimenti fatali). Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel avveniment kien 9 ijiem (medda: 1 sa 66 jum); 99% tat-tossicitajiet newroloġiċi kollha seħħew fl-ewwel 8 ġimgħat wara l-infużjoni ta' Breyanzi. It-tul ta' żmien medjan għal tossicitajiet newroloġiċi kien ta' 10 ijiem (medda: 1 sa 84 jum).

L-iktar tossicitajiet newroloġiċi komuni kienu jinkludu enċefalopatija (18%), roġħda (9%), afażja (8%), delirju (7%), uġiġħ ta' ras (4%), atassja (3%) u sturdament (3%). Seħħew anke aċċessjonijiet (2%) u edema ċerebrali (0.3%) f'pazjenti ttrattati bi Breyanzi. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar ta' tossicitajiet newroloġiċi.

Kien hemm rapporti ta' avvenimenti fatali ta' ICANS fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Newtropsenja bid-deni u infezzjonijiet

Newtropsenja bid-deni ġiet osservata f'7% tal-pazjenti wara li rċevew Breyanzi li rċevew linja waħda preċedenti ta' terapija għal LBCL u f'9% tal-pazjenti wara li rċevew Breyanzi li rċevew żewġ linji preċedenti ta' terapija jew aktar.

Għal pazjenti li rċevew linja waħda preċedenti ta' terapija għal LBCL, l-infezzjonijiet (il-gradi kollha) seħħew f'25% tal-pazjenti. Infezzjonijiet ta' Grad 3 jew oġħla seħħew f'10% tal-pazjenti. Infezzjonijiet ta' Grad 3 jew oġħla b'patogenu mhux speċifikat seħħew fi 3% tal-pazjenti, infezzjonijiet batterjali seħħew f'5% tal-pazjenti, u infezzjonijiet virali u fungali seħħew fi 2% u l-ebda wieħed mill-pazjenti, rispettivament.

Għal pazjenti li rċevew żewġ linji preċedenti ta' terapija jew aktar għal LBCL, l-infezzjonijiet (il-gradi kollha) seħħew f'38% tal-pazjenti. Infezzjonijiet ta' Grad 3 jew oġħla seħħew fi 12% tal-pazjenti. Infezzjonijiet ta' Grad 3 jew oġħla b'patogenu mhux speċifikat seħħew fi 8% tal-pazjenti,

infezzjonijiet batterjali sehhew f'4% tal-pazjenti, infezzjonijiet virali u fungali sehhew f'1% tal-pazjenti.

Ġew osservati infezzjonijiet opportunistiċi (il-grad kollha) fi 2% tal-177 pazjent ittrattati bi Breyanzi li rċevew linja waħda preċedenti ta' terapija għal LBCL, b'infezzjonijiet opportunistiċi ta' Grad 3 jew oghla jsehhu f'1% tal-pazjenti. Infezzjonijiet opportunistiċi (il-grad kollha) ġew osservati fi 3% tal-384 pazjent ittrattati bi Breyanzi li rċevew żewġ linji preċedenti ta' terapija jew aktar għal LBCL, b'infezzjonijiet opportunistiċi ta' Grad 3 jew oghla jsehhu f'1% tal-pazjenti.

Ma ġew irrappurtati l-ebda infezzjonijiet fatali mill-177 pazjent ittrattati bi Breyanzi li rċevew linja waħda preċedenti ta' terapija għal LBCL. Ġew irrappurtati erba' infezzjonijiet fatali minn 384 pazjent li ġew ittrattati bi Breyanzi li rċevew żewġ linji preċedenti ta' terapija jew aktar għal LBCL fl-istudji miġbura LBCL. Minn dawn, 1 kienet irrappurtata bħala infezzjoni opportunistika fatali. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Ċitopenji fit-tul

Għal pazjenti li rċevew linja waħda preċedenti ta' terapija għal LBCL, ċitopenji ta' grad 3 jew oghla preżenti f'Jum 35 wara l-ġhoti ta' Breyanzi sehhew f'35% tal-pazjenti, u kienu jinkludu tromboċitopenija (28%), newtrogenija (26%) u anemija (9%).

Mit-total ta' 177 pazjent ittrattati fi TRANSFORM, PILOT, u TRANSCEND WORLD (koorti 2) li f'Jum 35 kellhom sejbiet tat-testijiet tal-laboratorju ta' tromboċitopenija ta' Grad 3-4 (n = 50) jew newtrogenija ta' Grad 3-4 (n = 26) jew anemija ta' Grad 3-4 (n = 15), li kellhom disponibbli riżultati ta' segwitu tal-laboratorju għal ċitopenija, iż-żmien medjan (min, mass) sakemm għaddiet (ċitopenija li tirkupra sa Grad 2 jew inqas) kien kif ġej f'jiem: tromboċitopenija 31 jum (4, 309); newtrogenija 31 jum (17, 339); u anemija 22 jum (4, 64).

Għal pazjenti li rċevew żewġ linji preċedenti ta' terapija jew aktar għal LBCL, ċitopenji ta' grad 3 jew oghla preżenti f'Jum 29 wara l-ġhoti ta' Breyanzi sehhew f'38% tal-pazjenti, u kienu jinkludu tromboċitopenija (31%), newtrogenija (21%) u anemija (7%). Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Mit-total ta' 384 pazjent ittrattat f'TRANSCEND, TRANSCEND WORLD (Koorti 1, 3, u 7), PLATFORM, u OUTREACH li f'Jum 29 kellhom sejbiet tat-testijiet tal-laboratorju ta' tromboċitopenija ta' Grad 3-4 (n = 117) jew newtrogenija ta' Grad 3-4 (n = 80) jew anemija ta' Grad 3-4 (n = 27), li kellhom disponibbli riżultati ta' segwitu tal-laboratorju għal ċitopenija, iż-żmien medjan (min, mass) sakemm għaddiet (ċitopenija li tirkupra sa Grad 2 jew inqas) kien kif ġej f'jiem: tromboċitopenija 30 jum (2, 329); newtrogenija 29 jum (3, 337); u anemija 15-il jum (3, 78).

Ipogammaglobulinemija

Għal pazjenti li rċevew linja waħda preċedenti ta' terapija għal LBCL, l-avvenimenti avversi ta' ipogammaglobulinemija sehhew f'7% tal-pazjenti. Għal pazjenti li rċevew żewġ linji preċedenti ta' terapija jew aktar għal LBCL, avvenimenti avversi ta' ipogammaglobulinemija sehhew fi 11% tal-pazjenti. Ara sezzjoni 4.4 għal gwida dwar il-monitoraġġ u l-immaniġġjar.

Immunogeniċità

Breyanzi għandu l-potenzjal li jinduċi antikorpi kontra dan il-prodott mediċinali. L-immunogeniċità umorali ta' Breyanzi tkejjlet permezz tad-determinazzjoni tal-antikorpi kontra CAR qabel u wara l-ġhoti. F'pazjenti li rċevew linja waħda preċedenti ta' terapija għal LBCL (TRANSFORM, PILOT u TRANSCEND WORLD, koorti 2), antikorpi anti-terapewtiċi (ATAs) li kienu jeżistu minn qabel kienu osservati f'0.6% (1/169) tal-pazjenti, u kienu osservati ATAs indotti mit-trattament f'4% (7/168) tal-pazjenti. Fl-istudji miġbura għall-pazjenti li rċevew żewġ linji preċedenti ta' terapija jew aktar għal LBCL (TRANSCEND u TRANSCEND WORLD, koorti 1 u 3), ATAs li kienu jeżistu minn qabel kienu osservati f'9% (29/309) tal-pazjenti, u kienu osservati ATAs indotti mit-trattament jew promossi bit-trattament f'16% (48/304) tal-pazjenti. Ir-relazzjonijiet bejn l-istatus tal-ATA u l-effikaċja, is-sigurtà jew il-farmakokinetika ma kinux konklużivi minhabba l-għadd limitat ta' pazjenti b'ATAs.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Ma hemm l-ebda *data* disponibbli minn studji kliniċi rigward doża eċċessiva ta' Breyanzi.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi oħra, Kodiċi ATC: L01XL08

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Breyanzi huwa immunoterapija ċellulari awtologa ġenetikament modifikata diretta kontra CD19 mogħtija bħala kompożizzjoni definita biex titnaqqas il-varjabilità fid-doża taċ-ċelluli T CD8+ u CD4+. Il-CAR jikkonsisti fi framment varjabbli b'katina waħda (scFv - single chain variable fragment) derivat minn antikorp monoklonali ta' FMC63 tal-ġrieden, IgG4 hinge region, dominju transmembrane CD28, dominju kostimulaturju 4-1BB (CD137), u dominju ta' attivazzjoni ta' CD3 zeta. Is-senjalazzjoni CD3 zeta hi kritika biex tibda l-attivazzjoni taċ-ċellula T u biex tibda l-attività kontra t-tumur, filwaqt li s-senjalazzjoni 4-1BB (CD137) tgħin fl-espansjoni u l-persistenza ta' Breyanzi (ara anke sezzjoni 5.2).

Meta l-CAR jehel mas-CD19 espress fuq wiċċ iċ-ċellula tat-tumur u ċ-ċelluli B normali, dan jinduċi l-attivazzjoni u l-proliferazzjoni taċ-ċelluli T CAR, ir-rilaxx ta' ċitokini proinfjammatorji, u l-qtil ċitotossiku taċ-ċelluli fil-mira.

Effikaċja klinika u sigurtà

TRANSFORM

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Breyanzi kienet imqabbla mal-istandard ta' kura (SOC - standard of care) fi studju ta' fażi 3, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, open-label, bi grupp parallel u multiċentriku, TRANSFORM (BCM-003), f'pazjenti adulti b'limfoma mhux Hodgkin taċ-ċellula B kbira primarja refrattarja jew li rkadiet fi żmien 12-il xahar mit-terapija inizjali, li kienu kandidati għal HSCT. L-SOC kien jikkonsisti minn immunokimoterapija ta' salvataġġ segwita minn kimoterapija b'doża għolja (HDCT - high dose chemotherapy) u HSCT awtologu. L-istudju inkluda pazjenti b'limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa (DLBCL - diffuse large B-cell lymphoma) mhux speċifikata mod ieħor (NOS - not otherwise specified), NHL (limfoma mhux ta' Hodgkin) indolenti de novo jew ittrasformata, limfoma taċ-ċellula B ta' grad għoli b'arranġamenti mill-ġdid ta' MYC u BCL2 u/jew BCL6 b'istoloġija tad-DLBCL (limfoma b'daqqa doppja/tripla [DHL/THL - double/triple hit lymphoma]), limfoma taċ-ċellula B kbira medjastinali primarja (PMBCL - primary mediastinal large B-cell lymphoma), limfoma taċ-ċellula B kbira rikka fiċ-ċelluli T/istjociti (THRBCL - T cell/histiocyte rich large B cell lymphoma) jew limfoma follikulari ta' Grad 3B (FL3B - follicular lymphoma Grade 3B), skont il-klassifikazzjoni tal-WHO tal-2016. L-istudju inkluda pazjenti bi status tal-prestazzjoni ECOG ≤ 1, u pazjenti b'involverment tal-limfoma CNS sekondarja setgħu jiġu rreġistrati fl-istudju BCM-003 jekk il-benefiċċju/riskju tal-pazjent individwali kien ikkunsidrat pożittiv mill-investigatur.

Il-kriterji tal-inkluzjoni u tal-eskluzjoni kienu magħżula biex tiġi żgurata funzjoni tal-organi adegwata, u għadd tad-demem għal HSCT. L-istudju eskluda pazjenti bi tneħħija tal-krejatina ta' inqas minn

45 mL/min, alanine aminotransferase (ALT) > 5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN - upper limit of normal) jew il-porzjon ta' tfigh 'il barra ventrikulari tax-xellug (LVEF - left ventricular ejection fraction) < 40%, u l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC - absolute neutrophil count) < 1.0×10^9 ċelluli/L u plejtlits < 50×10^9 ċelluli/L fin-nuqqas ta' involviment tal-mudullun.

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew Breyanzi jew SOC. L-għażla każwali kienet stratifikata mir-rispons għal terapija tal-ewwel linja, indiċi pronjostiku aġġustat skont l-età sekondarju (sAAPI - secondary age adjusted international prognostic index) (0 sa 1 kontra 2 sa 3). Il-pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal Breyanzi kellhom jirċievu kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti li tikkonsisti minn fludarabine 30 mg/m²/jum u cyclophosphamide 300 mg/m²/jum fl-istess hin għal 3 ijiem segwita minn infużjoni ta' Breyanzi 2 sa 7 ijiem wara li tkun lesta l-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti.

Fil-fergħa ta' Breyanzi, kienet permessa kimoterapija ta' tranżizzjoni bejn l-aferezi u l-bidu tal-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti b'ċiklu 1 ta' immunokimoterapija (jigifieri, rituximab, dexamethasone, cytarabine, u cisplatin [R-DHAP], rituximab, ifosfamide, carboplatin, u etoposide [R-ICE], jew rituximab, gemcitabine, dexamethasone, u cisplatin [R-GDP]). Il-pazjenti kollha ġew magħzula b'mod każwali għall-fergħa tal-SOC biex jirċievu 3 ċikli ta' immunokimoterapija ta' salvataġġ (i.e., R-DHAP, R-ICE, jew R-GDP). Il-pazjenti li jirrispondu (rispons komplut [CR] u rispons parzjali [PR]) wara 3 ċikli kellhom jipproċedu għal HDCT u HSCT awtologu. Il-pazjenti li jirċievu trattament SOC thallew jirċievu Breyanzi jekk ma rnexxilhomx jiksbu CR jew PR wara 3 ċikli ta' immunokimoterapija ta' salvataġġ, jew kellhom progressjoni tal-marda fi kwalunkwe hin, jew jekk il-pazjent kellu bżonn jibda trattament ġdid minhabba thassib dwar l-effikaċja.

Mit-92 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali għal Breyanzi, 58 (63%) irċeview terapija kontra l-kanċer għall-kontroll tal-marda (terapija ta' tranżizzjoni), 89 (97%) irċeview Breyanzi u pazjent 1 (1%) irċieva prodott li mhux konformi. Żewġ pazjenti ma rċeviewx Breyanzi. Minn dawn iż-2 (2%) pazjenti, 1 (1%) ma rċeviewx Breyanzi minhabba falliment tal-manifattura, u pazjent 1 (1%) irtira l-kunsens qabel it-trattament. Id-doża medjana ta' Breyanzi kienet ta' 99.9×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR (medda: $97-103 \times 10^6$ ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR).

Mit-92 pazjent magħzula b'mod każwali għal SOC, 91 (99%) pazjent bdew it-trattament. Pazjent wieħed (1%) irtira l-kunsens qabel ma beda t-trattament. Tlieta u erbghin (47%) pazjent lestaw it-trattament bl-immunokimoterapija, l-HDCT u l-HSCT. Tmienja u hamsin (63%) mill-pazjenti għaddeu biex jirċievu Breyanzi wara li ma rnexxewx fit-trattament b'SOC.

L-analizijiet tal-effikaċja kienu bbażati fuq is-sett ta' analizi ITT (n = 184), li kien iddefinit bħala l-pazjenti kollha magħzula b'mod każwali għal fergħa tat-trattament.

Iż-żmien medjan mil-lewkaferezi sa meta kien disponibbli l-prodott kien 26 jum (medda: 19 sa 84 jum) u t-tul ta' żmien medjan mil-lewkaferezi sal-infużjoni kien ta' 36 jum (medda: 25 sa 91 jum).

Tabella 4 tiġbor fil-qosor il-karatteristiċi tal-pazjent u tal-marda fil-linja bażi fil-prova TRANSFORM.

Tabella 4: Karatteristiċi demografiċi u relatati mal-marda fil-linja bażi għal TRANSFORM (sett ta' analizi b'intenzjoni biex jiġu ttrattati [ITT])

Karatteristika	Breyanzi (N = 92)	SOC (N = 92)
Età medjana, snin (medda)	60.0 (20, 74)	58.0 (26, 75)
≥ 65 sa < 75 sena, n (%)	36 (39.1)	23 (25.0)
≥ 75 sena, n (%)	0	2 (2.2)
Sess, n (%)		
Irgiel	44 (47.8)	61 (66.3)
Nisa	48 (52.2)	31 (33.7)

Karatteristika	Breyanzi (N = 92)	SOC (N = 92)
Status tal-Prestazzjoni ECOG (waqt l-Iskrinjar)		
ECOG 0, n (%)	48 (52.2)	57 (62.0)
ECOG 1, n (%)	44 (47.8)	35 (38)
Sottotip tal-istologija tal-marda, n (%)		
DLBCL, NOS	53 (57.6)	50 (54.3)
DLBCL trasformata minn limfoma indolenti	7 (7.6)	8 (8.7)
Limfoma taċ-ċellula B ta' grad għoli	22 (23.9)	21 (22.8)
PMBCL	8 (8.7)	9 (9.8)
FL3B	1 (1.1)	0
Limfoma taċ-ċellula B kbira rikka fl-istoċiti/fiċ-ċelluli T	1 (1.1)	4 (4.3)
Kimorefrattarju ^a , n (%)	26 (28.3)	18 (19.6)
Refrattarju ^b , n (%)	67 (72.8)	70 (76.1)
Rikadut ^c , n (%)	25 (27.2)	22 (23.9)
Involvement tas-CNS ikkonfermat, n (%)	1 (1.1)	3 (3.3)
Qatt ma kisbu CR minn terapiji preċedenti, n (%)	62 (67.4)	64 (69.6)

^a Kimorefrattarju hu definit bħala li wiehed jesperjenza marda stabbli (SD - stable disease) jew marda progressiva (PD - progressive disease) sal-aħħar kors li fih il-kimoterapija.

^b L-istatus kien refrattarju jekk il-pazjent kiseb SD, PD, PR jew CR b'rikaduta qabel it-3 xhur.

^c L-istatus kien rikadut jekk il-pazjent ikun kiseb CR b'rikaduta fi jew wara li ddum mill-inqas 3 xhur iżda mhux aktar minn 12-il xahar.

Dan l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fil-punt aħħari primarju ta' sopravivenza mingħajr avvenimenti (EFS - event free survival), u punti aħħarin sekondarji ewlenin tar-rata ta' rispons komplut (CR - complete response), u tas-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS - progression-free survival) għal pazjenti magħżula b'mod każwali għal Breyanzi meta mqabbel ma' SOC. L-effikaċja kienet ibbażata fuq EFS kif iddeterminata minn kumitat tar-reviżjoni indipendenti (IRC - independent review committee) bl-użu tal-kriterji ta' Lugano 2014. EFS kienet iddefinita bħala ż-żmien mill-għażla każwali sal-mewt minn kwalunkwe kawża, marda progressiva, nuqqas li jinkiseb CR jew PR sa 9 ġimghat wara l-għażla każwali (wara 3 ċikli ta' immunokimoterapija ta' salvataġġ u 5 ġimghat wara l-infużjoni bi Breyanzi) jew il-bidu ta' terapija antineoplastika ġdida minhabba tħassib dwar l-effikaċja, skont liema jseħħu l-ewwel. F'analizi interim speċifikata minn qabel bi 80% tal-frazzjoni ta' informazzjoni b'hin medjan ta' segwitu waqt l-istudju ta' 6.2 xhur (medda ta' 0.9 sa 20 xahar), Breyanzi wera titjib statistikament sinifikanti f'EFS meta mqabbel mal-fergħa ta' SOC (HR = 0.349 [95% CI: 0.229, 0.530], valur p fuq naħa waħda < 0.0001). Il-valur p tqabbel ma' 0.012 tal-alfa allokata għall-analizi interim speċifikata minn qabel. Breyanzi wera titjib meta mqabbel ma' SOC f'DLBCL (n = 60, HR: 0.357 [95% CI: 0.204, 0.625]) u HGBCL (n = 22, HR: 0.413 [95% CI: 0.189, 0.904]).

Ir-riżultati tal-analizi primarja sussegwenti (murija fit-Tabella 5 u l-Figura 1), bi żmien medjan ta' segwitu waqt l-istudju ta' 17.5 xhur (medda 0.9 sa 37 xahar), kienu konsistenti mal-analizi interim.

Tabella 5: L-istudju TRANSFORM: Ir-rata ta' rispons, sopravivenza mingħajr avvenimenti, sopravivenza mingħajr progressjoni f'pazjenti b'LBCL rikaduta jew refrattarja (sett ta' analizi ta' ITT)

Riżultat ^a	Fergħa ta' Breyanzi (N = 92)	Fergħa ta' SOC (N = 92)
Sopravivenza mingħajr avvenimenti, (xhur)		
Numru ta' avvenimenti n, (%)	44 (47.8)	71 (77.2)
Medjan [95% CI] ^b	NR (9.5, NR)	2.4 (2.2, 4.9)
Proporzjon ta' periklu [95% CI] ^c	0.356 [0.243, 0.522]	

Riżultat ^a	Fergha ta' Breyanzi (N = 92)	Fergha ta' SOC (N = 92)
Rata ta' rispons shih,		
n (%)	68 (73.9)	40 (43.5)
Fuq żewġ naħat [95% CI]	[63.7, 82.5]	[33.2, 54.2]
Valur p fuq naħa waħda ^{d,e}	< 0.0001	
Sopravivenza minghajr progressjoni, (xhur)		
Numru ta' avvenimenti n, (%)	37 (40.2)	52 (56.5)
Medjan [95% CI] ^b	NR (12.6, NR)	6.2 (4.3, 8.6)
Proporzjon ta' periklu [95% CI] ^c	0.400 [0.261, 0.615]	
Valur p fuq naħa waħda ^{c,d}	< 0.0001	
Sopravivenza globali (OS), (xhur)		
Numru ta' avvenimenti n, (%)	28 (30.4)	38 (41.3)
Medjan [95% CI] ^b	NR (29.5, NR)	29.9 (17.9, NR)
Proporzjon ta' periklu [95% CI] ^c	0.724 [0.443, 1.183]	

NR = not reached (mhux milhuq); CI = confidence interval (intervall ta' kunfidenza).

^a Skont il-kriterji ta' Lugano, kif evalwat minn IRC.

^b Stima ta' Kaplan-Meier

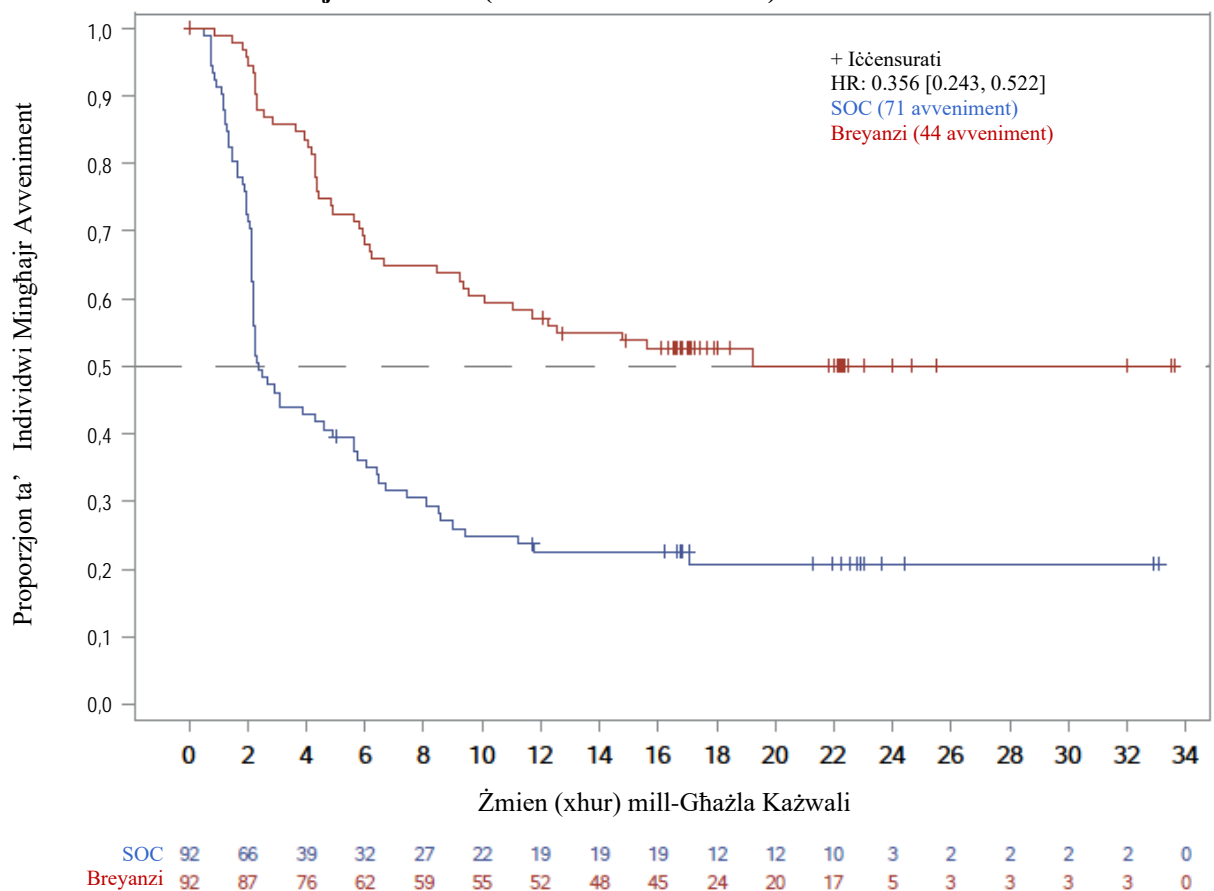
^c Abbażi ta' mudell ta' perikli proporzjonali Cox stratifikat.

^d Il-valur p huwa mqabbel ma' 0.021 tal-alpha allokata għall-analiżi primarja.

^e Test ta' Cochran-Mantel-Haenszel.

Mit-92 pazjent fil-fergha ta' Breyanzi, 80 (68 CR,12 PR) kellhom rispons b'rata tar-rispons globali ta' 87%

Figura 1: Plot Kaplan-Meier ta' sopravivenza minghajr avvenimenti bbażata fuq Valutazzjoni tal-IRC (sett ta' analiżi ta' ITT)



HR: Proporzjon ta' periklu (stratifikat)

TRANSCEND

L-effikaċċja u s-sigurtà ta' Breyanzi ġew evalwati fi studju bi grupp wieħed, multicentriku, u open-label, TRANSCEND (017001), f'pazjenti b'limfoma mhux Hodgkin (NHL - non-Hodgkin lymphoma) taċ-ċelluli B, aggressiva, u rikaduta jew refrattarja (R/R). Il-pazjenti elegibbli kienu dawk li kellhom ≥ 18 -il sena b'DLBCL R/R mhux speċifikata mod ieħor (NOS - not otherwise specified), skont il-klassifika tad-WHO tal-2008, inkluż DLBCL bħala riżultat ta' limfoma indolenti (trasformata minn limfoma follikulari, limfoma taż-żona marginali, lewkimja limfoċitika kronika/lewkimja limfoċitika żgħira, makroglobulinemija ta' Waldenström, jew tip ieħor), u limfoma taċ-ċellula B ta' grad għoli, limfoma taċ-ċellula B kbira medjastinali primarja (PMBCL) u limfoma follikulari ta' grad 3B (FL3B), li kienu rċevew mill-inqas 2 terapiji preċedenti jew wara trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici awtologi. Pazjenti b'sottotipi oħra ta' DLBCL ma ġewx inklużi fl-istudju u l-proporzjon bejn il-benefiċċju u r-riskju ma ġiex stabbilit. L-istudju inkluda pazjenti bi status tal-prestazzjoni tal-grupp kooperattiv tal-Lvant (ECOG, eastern cooperative group) ≤ 2 , trapjant preċedenti ta' ċelluli staminali awtologi u/jew alloġeniċi (HSCT, haematopoietic stem cell transplant), u involviment ta' limfoma sekondarja tas-CNS. Pazjenti li kienu rċevew terapija preċedenti mmirata kontra CD19 kienu eligibbli dment li l-pożittività għal CD19 kienet ikkonfermata b'bijopsija tat-tumur fi kwalunkwe mument wara t-terapija mmirata kontra CD19. L-istudju eskluda pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' inqas minn 30 mL/min, alanine aminotransferase > 5 darbiet oġhla mil-limitu ta' fuq tan-normal jew, il-porzjon ta' tfigħ 'il barra ventrikulari tax-xellug $< 40\%$.

Ma kien hemm l-ebda rekwiżit minimu għall-għadd tad-demem; il-pazjenti kienu eligibbli biex jirreġistraw jekk kienu ġew evalwati mill-investigatur li għandhom funzjoni adegwata tal-mudullun biex jirċievu kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti. Ara Tabella 6 għad-demografika u l-karatteristiċi relatati mal-marda fil-linja bażi.

It-trattament kien jikkonsisti f'kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti (LD - lymphodepleting), fludarabine 30 mg/m²/jum u cyclophosphamide 300 mg/m²/jum għal 3 ijiem, segwiti minn Breyanzi 2 sa 7 ijiem wara.

Terapija kontra l-kanċer għall-kontroll tal-marda (terapija ta' tranżizzjoni) kienet permessa bejn l-aferezi u t-tnaqqis tal-limfoċiti. Mill-229 pazjent ittrattati bi Breyanzi, 137 (60%) irċevew terapija kontra l-kanċer għall-kontroll tal-marda; it-tip u t-tul tat-terapija ta' tranżizzjoni thallew fid-diskrezzjoni tal-investigatur.

Iż-żmien medjan mil-lewkaferezi sa meta kien disponibbli l-prodott kien 24 jum (medda: 17 sa 51 jum). Barra minn hekk, iż-żmien medjan mil-lewkaferezi sal-infużjoni kien 38.5 ijiem (medda: 27 sa 156 jum).

Mill-298 pazjent li għaddew minn lewkaferezi li għalihom Breyanzi kien immanifatturat fil-medda tad-doża ta' $44-120 \times 10^6$ ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR, 229 (77%) pazjent irċevew Breyanzi u 69 (23%) pazjent ma rċevewhx. Minn dawn is-69 pazjent, kien hemm 27 (39%) li ma ħadux il-prodott minhabba li falliet il-manifattura, inklużi 2 pazjenti li ma rċevewx Breyanzi u 25 pazjent li rċevew trattament bi prodott li kien qed jiġi investigat li ma kienx jissodisfa l-ispeċifikazzjonijiet tal-hruġ. Tnejn u erbghin (61%) pazjent ieħor ma ngħatawx trattament bi Breyanzi, ir-raġunijiet l-aktar frekwenti kienu mewt ($n = 29$) jew kumplikazzjonijiet tal-marda ($n = 6$). Fost il-pazjenti li ġew ittrattati bil-medda ta' $44-120 \times 10^6$ ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR, id-doża medjana ta' Breyanzi kienet 87×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR.

L-għadd ta' pazjenti li setgħu jiġu evalwati għall-effikaċċja kienu 216 (Sett ta' effikaċċja). Tlettax-il pazjent ma kinux evalwabbli għall-effikaċċja, inklużi 10 pazjenti li ma kellhomx marda li kienet pożittiva għal tomografija b'emissjoni positron (PET+ - positron emission tomography-positive) fil-linja bażi, jew ġiet ikkonfermata marda PET+ wara t-terapija kontra l-kanċer għall-kontroll tal-marda minn Kumitat ta' Reviżjoni Indipendenti (IRC - Independent Review Committee), u 3 għal raġunijiet oħra.

Tabella 6 tiġbor fil-qosor il-karatteristiċi tal-pazjent u tal-marda fil-linja bażi fl-istudju TRANSCEND.

Tabella 6: Demografika u karatteristiċi relatati mal-marda fil-linja bażi għal TRANSCEND

Karatteristika	Total li kellhom lewkafereżi (N = 298)	Ittrattati bi Breyanzi (N = 229)
Età medjana, snin (medda)	62.0 (18, 82)	62.0 (18, 82)
≥ 65 sena, n (%)	116 (38.9)	89 (38.9)
≥ 75 sena, n (%)	25 (8.4)	19 (8.3)
Sess, n (%)		
Rġiel	197 (66.1)	153 (66.8)
Nisa	101 (33.9)	76 (33.2)
HSCT preċedenti, n (%)	106 (35.6)	87 (38.0)
HSCT awtologu	100 (33.6)	84 (36.7)
HSCT alloġeniku	11 (3.7)	8 (3.5)
Status tal-prestazzjoni ECOG (waqt l-iskrinjar)		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97.3)	225 (98.3)
ECOG 2, n (%)	8 (2.7)	4 (1.7)
Sottotip tal-istoloġija tal-marda, n (%)		
DLBCL, NOS	142 (47.7)	117 (51.1)
DLBCL trasformata minn limfoma indolenti	87 (29.2)	60 (26.2)
Limfoma taċ-ċellula B ta' grad għoli ^a	48 (16.1)	33 (14.4)
PMBCL	15 (5.0)	15 (6.6)
FL3B	6 (2.0)	4 (1.7)
Numru medjan ta' terapiji preċedenti (medda)	3 (1-12)	3 (1-8)
Kimorefrattarju ^b , n (%)	212 (71.1)	160 (69.9)
Refrattarju ^c , n (%)	246 (82.6)	186 (81.2)
Rikadut ^d , n (%)	52 (17.4)	43 (18.8)
Limfoma sekondarja tas-CNS waqt l-infuzjoni ta' Breyanzi, n (%)	7 (2.3)	6 (2.6)
Qatt ma kisbu CR minn terapiji preċedenti, n (%)	141 (47.3)	103 (45.0)

^a Arranġamenti mill-ġdid ta' MYC u BCL2 u/jew BCL6 b'istoloġija ta' DLBCL.

^b Kimorefrattarju hu definit bħala li wiehed jesperjenza marda stabbli (SD - stable disease) jew marda progressiva (PD - progressive disease) sal-aħħar kors li fih il-kimoterapija jew rikaduta < 12-il xahar wara trapjant taċ-ċelluli staminali awtologu.

^c L-istatus kien refrattarju jekk il-pazjent kiseb inqas minn rispons sħiħ (CR - complete response) sat-terapija li saret l-aħħar.

^d L-istatus kien rikadut jekk il-pazjent kiseb CR sat-terapija li saret l-aħħar.

L-effikaċja ġiet evalwata abbażi tal-punt aħhari primarju, ir-rata ta' rispons globali (ORR - overall response rate), u punti aħharin sekondarji li kienu jinkludu r-rata ta' CR, it-tul tar-rispons (DOR - duration of response) kif iddeterminat minn kumitat ta' reviżjoni indipendenti (Tabella 7 u Figura 2). Iż-żmien medjan ta' segwitu waqt l-istudju kien ta' 20.5 xhur (medda 0.2 sa 60.9 xhur).

Tabella 7: Studju TRANSCEND: Rata ta' rispons, tul tar-rispons (evalwazzjoni IRC)

	Total li kellhom lewkafereżi (N = 298)	Sett ta' effikaċja (N = 216)
Rata ta' rispons globali^a, n (%)	179 (60.1)	157 (72.7)
[95% CI]	[54.3, 65.7]	[66.2, 78.5]
Rispons sħiħ, n (%)	128 (43.0)	115 (53.2)
[95% CI]	[37.3, 48.8]	[46.4, 60.0]
Rispons parzjali, n (%)	51 (17.1)	42 (19.4)
[95% CI]	[13.0, 21.9]	[14.4, 25.4]

	Total li kellhom lewkafereži (N = 298)	Sett ta' effikaċja (N = 216)
Tul tar-rispons (DOR)^{a,b} (xhur)	n = 179	n = 157
Medjan	16.8	20.5
[95% CI] ^c	[8.0, NR]	[8.2, NR]
Medda	0.0, 34.3+	0.0, 34.3+
DOR jekk l-aħjar rispons huwa CR^{a,b} (xhur)	n = 128	n = 115
Medjan	26.1	26.1
[95% CI] ^c	[23.1, NR]	[23.1, NR]
Medda	0.0, 34.3+	0.0, 34.3+

CI = intervall ta' kunfidenza; CR = rispons shih; IRC = Kumitat ta' Revizjoni Indipendenti; KM = Kaplan-Meier; NR = ma ntlahaqx

^a Skont il-kriterji ta' Lugano 2014, kif evalwat minn IRC.

^b Imwiet wara li nbeda t-trattament kontra l-kanċer kienu kkunsidrati bhala avvenimenti.

^c Intuża l-metodu KM biex jinkisbu CIs ta' 95% fuq żewġ naħat.

⁺ Li għadu għaddej.

Iż-żmien medjan għar-rispons (CR jew rispons parzjali [PR – partial response]) kien xahar wiehed (medda: 0.7 sa 8.9 xhur). Iż-żmien medjan għall-bidu ta' CR kien ta' xahar (medda: 0.8 sa 12.5 xhur). It-tul tar-rispons kien itwal f'pazjenti li kisbu CR, meta mqabbel ma' pazjenti b'PR bhala l-aħjar rispons.

Sitt pazjenti b'limfoma sekondarja tas-CNS ġew ittrattati u setgħu jiġu evalwati għall-effikaċja fl-istudju TRANSCEND. Tlieta minn dawn is-sitt pazjenti kisbu CR; 2 minn 3 pazjenti kellhom remissjonijiet li damu 23 xahar li kienu għadhom għaddejjin fi tmiem l-istudju. Il-profil tas-sigurtà ta' dawn il-pazjenti b'limfoma sekondarja tas-CNS kien konsistenti ma' dak osservat fil-popolazzjoni globali.

Fis-Sett ta' effikaċja, ir-riżultati tal-ORR fil-grupp ta' PMBCL u FL3B kienu 79% (11/14-il pazjent) u 100% (4/4 pazjenti) rispettivament. Ir-rati ta' CR kienu 50% għal PMBCL u 100% għal FL3B. Il-profil tas-sigurtà kien konsistenti f'dawn is-sottotipi kollha.

Fis-Sett ta' effikaċja, ir-riżultati tal-ORR fil-pazjenti b'DLBCL ittrasformata (t) minn limfoma indolenti preċedenti ta' FL, limfoma taċ-ċelluli marginali (MZL), lewkimja limfoċitika kronika/limfoma limfoċitika żgħira; (CLL/SLL, chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma), u makroglobulinemija Waldenstrom (WM, Waldenstrom macroglobulinemia) kienu 86% (38/44 pazjent), 43% (3/7 pazjenti), 50% (2/4 pazjenti) u 50% (1/2 pazjenti), rispettivament. Ir-rati CR kienu 61.4% għal tFL, 29% għal tMZL, 25% għal tCLL/SLL (sindrome ta'Richter's), u 0% għal WM, rispettivament. Il-profil tas-sigurtà kien konsistenti f'dawn is-sottotipi kollha. Kienu osservati remissjonijiet li jdumu (jiġifieri DOR ≥ 12-il xahar) f'pazjenti b'tFL u tMZL, madankollu, hemm esperjenza limitata ħafna għall-pazjenti b'tCLL/SLL (4 pazjenti) u tWM (2 pazjenti) li għalihom ġew osservati DORs massimi ta' 2 u 5.3 xhur, rispettivament. Il-profil tas-sigurtà kien konsistenti f'dawn is-sottotipi kollha.

Fi studji kliniċi ta' Breyanzi, 89 (39%) mill-229 pazjent f'TRANSCEND kellhom 65 sena jew aktar u 19 (8%) kellhom 75 sena jew aktar. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Breyanzi li ġew osservati bejn dawn il-pazjenti u pazjenti iżgħar kienu simili.

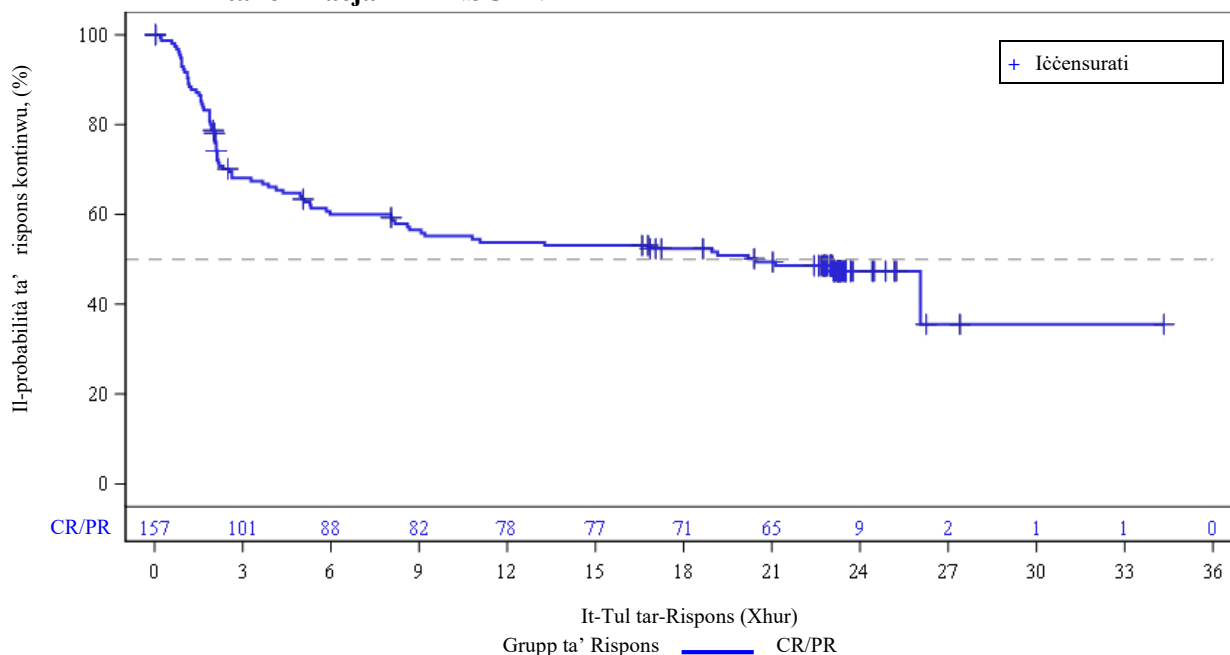
Ħdax-il pazjent kienu rċivew terapija preċedenti mmirata kontra CD19 u kellhom riżultati tal-effikaċja u tas-sigurtà simili għall-popolazzjoni globali. Il-pazjenti kollha kellhom espressjoni ta' CD19 qabel l-infuzjoni ta' Breyanzi.

Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' Breyanzi għal pazjenti bi status tal-prestazzjoni tal-Grupp ta' Onkologija Kooperattiv tal-Lvant (ECOG) ta' 2 qabel l-afereži (4 pazjenti), u qabel HSCT alloġeniku (8 pazjenti).

Fost il-229 pazjent ittrattati bi Breyanzi, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (n = 209) irċevew Breyanzi fil-medda rakkomandata tal-proporzjon CD4:CD8 ta' 0.8 sa 1.2. Hemm esperjenza limitata dwar l-użu ta' Breyanzi barra minn din il-medda tal-proporzjon CD4:CD8 (n = 19 fuq 1.2, n = 1 taħt 0.8) li għalhekk tillimita l-interpretazzjoni tad-*data* f'dan is-sottogrupp.

Mill-115-il pazjent li kisbu CR, 82 (71%) kellhom remissjoni li damet mill-inqas 6 xhur u 74 (64%) kellhom remissjoni li damet mill-inqas 12-il xhar.

Figura 2: It-tul tar-rispons għall-persuni li rrispondew skont l-evalwazzjoni tal-IRC, Sett ta' effikaċja TRANSCEND



CR = rispons sħiħ; PR = rispons parzjali.

Imwiet wara li nbeda t-trattament kontra l-kanċer kienu kkunsidrati bħala avvenimenti

Hdax-il individwu bi storja medika ta' epatite B jew epatite Ċ kienu ttrattati bi Breyanzi mingħajr l-attivazzjoni mill-ġdid tal-epatite, filwaqt li kienu qed jirċievu terapija antivirali soppressiva skont il-linji gwida kliniċi (ara sezzjoni 4.4).

TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD huwa studju ta' fażi 2, multiċentriku, bi grupp wiehed u li għadu għaddej. L-iskop ta' Koorti 1 huwa li jipprovdi l-esperjenza klinika ta' Breyanzi fl-Ewropa għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċellula B kbira 3L+, definita bħala DLBCL R/R (DLBCL NOS [de novo], FL trasformata), limfoma taċ-ċellula B ta' grad għoli b'arranġamenti mill-ġdid ta' MYC u BCL2 u/jew BCL6 b'istologija tad-DLBCL u FL3B skont il-klassifikazzjoni tad-WHO tal-2016. Il-pazjenti li kienu rċevew terapija mmirata kontra CD19 fil-passat kienu esklużi. Ara Tabella 8 t'hawn taħt għad-demografika u l-karatteristiċi relatati mal-marda fil-linja bażi.

Tabella 8: Demografika u karatteristiċi relatati mal-marda fil-linja bażi għal TRANSCEND WORLD (Koorti 1)

Karatteristika	Total li kellhom lewkafereżi (N = 45)	Ittrattati bi Breyanzi (N = 36)
Età medjana, snin (medda)	64.0 (26, 73)	61.5 (26.0, 72.0)
≥ 65 sena, n (%)	19 (42.2)	14 (38.9)
≥ 75 sena, n (%)	0	0
Sess, n (%)		
Rġiel	30 (66.7)	25 (69.4)
Nisa	15 (33.3)	11 (30.6)

Karatteristika	Total li kellhom lewkaferēzi (N = 45)	Ittrattati bi Breyanzi (N = 36)
HSCT preċedenti, n (%)	14 (31.1)	12 (33.3)
HSCT awtologu	14 (31.1)	12 (33.3)
HSCT alloġeniku	0	0
Status tal-prestazzjoni ECOG (waqt l-iskrinjar)		
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)
Sottotip tal-istoloġija tal-marda, n (%)		
DLBCL, NOS	36 (80.0)	31 (86.1)
Limfoma taċ-ċellula B ta' grad għoli ^a	7 (15.6)	4 (11.1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4.4)	1 (2.8)
Kimorefrattarju ^b , n (%)	37 (82.2)	29 (80.6)
Refrattarju ^c , n (%)	36 (80.0)	28 (77.8)
Rikadut ^d , n (%)	9 (20.0)	8 (22.2)

^a Arraġamenti mill-ġdid ta' MYC u BCL2 u/jew BCL6 b'istoloġija ta' DLBCL.

^b Kimorefrattarju hu definit bħala li wiehed jesperjenza marda stabbli (SD - stable disease) jew marda progressiva (PD - progressive disease) sal-aħħar kors li fih il-kimoterapija jew rikaduta < 12-il xahar wara trapjant taċ-ċelluli staminali awtologu.

^c L-istatus kien refrattarju jekk il-pazjent kiseb inqas minn rispons shiħ (CR - complete response) sat-terapija li saret l-aħħar.

^d L-istatus kien rikadut jekk il-pazjent kiseb CR sat-terapija li saret l-aħħar.

Fil-punt ta' meta waqfet tingabar id-*data* (28 t'Ottubru 2021), 45 pazjent f'koorti 1 kellhom lewkaferēzi u 36 pazjent ġew ittrattati bi Breyanzi, bi żmien ta' segwitu medjan ta' 15.8 xhur. Iż-żmien medjan mil-lewkaferesi sa meta kien disponibbli l-prodott kien 29 jum (medda: 24 sa 38 jum). Fil-grupp ittrattat bi Breyanzi, l-ORR kienet 61.1% (95% CI: 43.5-76.9), u r-rata ta' CR kienet 33.3% (95% CI: 18.6-51.0). It-tagħbija tal-marda u d-demografika fil-linja bażi kienu indikattivi ta' karatteristiċi ta' marda aggressiva u avanzata. Il-profil tas-sigurtà ta' Breyanzi kien konsistenti mal-popolazzjoni ta' sigurtà komplessiva u globali. Ara sezzjoni 4.8 għal reazzjonijiet avversi għall-medicina assoċjati ma' lisocabtagene maraleucel.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Breyanzi fil-kategoriji kollha tal-popolazzjoni pedjatrika għat-trattament ta' neoplażmi ta' ċelluli B maturi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Wara l-infużjoni, Breyanzi wera espansjoni inizjali segwita minn tnaqqis biesponenzjali. Fi TRANSCEND, f'pazjenti li rċevew żewġ linji preċedenti ta' terapija jew aktar għal LBCL, iż-żmien medjan tal-espansjoni massima fid-demem periferali seħħ 11-il jum wara l-ewwel infużjoni. Breyanzi kien preżenti fid-demem periferali għal sa sentejn.

Fost pazjenti li rċevew linja waħda preċedenti ta' terapija għal LBCL (TRANSFORM), is- C_{max} medjan f'individwi li wrew rispons (N = 76) u f'individwi li ma wrewx rispons (N = 7) kien 33 285 u 95 618 kopji/ μ g, rispettivament. L-AUC_{0-28d} medjana f'individwi li wrew rispons u f'individwi li ma wrewx rispons kienet 268 887 u 733 406 jum*kopji/ μ g, rispettivament.

Fi TRANSCEND, persuni li rrispondew (N = 150) kellhom C_{max} medjan 2.85 darbjet oġhla mill-persuni li ma rrispondewx (N = 45) (33 766.0 kontra 11 846.0 kopji/ μ g). Il-persuni li rrispondew kellhom AUC_{0-28d} medjan 2.22 darbjet oġhla mill-persuni li ma rrispondewx (257 769.0 kontra 116 237.3 jum*kopji/ μ g).

Fi TRANSCEND, pazjenti li kellhom < 65 sena (N = 145) kellhom C_{max} medjan u AUC_{0-28d} medjan 2.93 darbiet u 2.35 darbiet oghla, rispettivament, meta mqabbla ma' pazjent li kellhom ≥ 65 sena (N = 102, inklużi 77 pazjent ta' bejn 65 - 74 sena, 24 ta' bejn 75 - 84 sena, u wiehed ta' ≥ 85 sena). Is-sess u l-piż tal-ġisem ma wrew l-ebda relazzjoni ċara mas-C_{max} u AUC_{0-28d}.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma twettqux assaġġi tat-tossicità fil-ġeni u tal-karċinogenicità.

Studji dwar l-espansjoni *in vitro* minn donaturi f' saħħithom u pazjenti ma wrew l-ebda evidenza għal trasformazzjoni u/jew immortalizzazzjoni u l-ebda integrazzjoni preferenzjali f'hejn ġeni ta' tħassib fiċ-ċelluli T ta' Breyanzi.

Minħabba n-natura tal-prodott, studji mhux kliniċi dwar il-fertilità, ir-riproduzzjoni u l-iżvilupp ma sarux.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Cryostor CS10
Sodium chloride
Sodium gluconate
Sodium acetate trihydrate
Potassium chloride
Magnesium chloride
Albumina umana
N-acetyl-DL-tryptophan
Caprylic acid
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunnett mhux miftuħ meta jinħażen fil-fażi tal-fwar tan-nitroġenu likwidu

13-il xahar.

Wara t-taħlil

Il-prodott għandu jingħata immedjatament wara li jinħall. Iż-żmien u l-kundizzjonijiet tal-ħażna għall-prodott li għadu qed jintuza m'għandux jaqbez is-sagħtejn f' temperatura tal-kamra (15 °C-25 °C).

Tiffriżahx mill-ġdid.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Breyanzi jrid jinżamm iffriżat waqt il-ħażna u l-ġarr fi stat ta' fwar tan-nitroġenu likwidu (≤ -130 °C) u għandu jibqa' ffriżat sakemm il-pazjent ikun lest għat-trattament biex jiġi żgurat li jkun hemm ċelluli vijabbli disponibbli għall-għoti lill-pazjent. Il-prodott mediċinali maħlul mis-silġ m'għandux jerga' jiġi ffriżat.

Għall-kondizzjonijiet ta' hażna wara li l-prodott mediċinali jinħall mis-silġ, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Breyanzi hu fornut f'kunjetti ta' krijopreservazzjoni magħmulin minn cyclic olefin copolymer. Kull kunjett ta' 5 mL fih 4.6 mL ta' dispersjoni taċ-ċelluli.

Iċ-ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR (komponent taċ-ċellula CD8+ jew komponent taċ-ċellula CD4+) huma ppreżentati f'kartun individwali li fihom sa 4 kunjetti ta' kull komponent, skont il-konċentrazzjoni taċ-ċellula T vijabbli pożittivi għas-CAR tal-prodott mediċinali krijopreservat.

Il-kartun tal-komponent taċ-ċellula CD8+ u tal-komponent taċ-ċellula CD4+ jinsabu f'kartuna ta' barra waħda.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

- Breyanzi jrid jiġi ttrasportat ġewwa ċ-ċentru tat-trattament f'kontenituri magħluqa, rezistenti għall-ksur u rezistenti għat-tnixxija.
- Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem tal-bniedem. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jimmaniġġjaw Breyanzi għandhom jiehdu l-prekawzjonijiet xierqa (jilbsu ingwanti, ilbies protettiv u protezzjoni għall-ghajnejn) sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

Preparazzjoni qabel l-ghoti

Qabel ma jinħallu l-kunjetti

- Ikkonferma l-identità tal-pazjent mal-identifikaturi tal-pazjent fuq ix-shipper.
- Breyanzi huwa kompost minn ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR formulati bħala komponenti taċ-ċelluli CD8+ u CD4+ isseparati; hemm ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC) separat għal kull komponent taċ-ċellula. Aqra l-RfIC (ġox-shipper) għal informazzjoni dwar in-numru ta' siringi li se jkollok bżonn u l-volum li għandu jingħata tal-komponenti taċ-ċelluli CD8+ u CD4+ (tikkert ta' siringa huma pprovduti mal-RfIC).
- Ikkonferma l-hin tal-infużjoni bil-quddiem u aġġusta l-hin meta Breyanzi jibda jinħall mill-friza sabiex ikun disponibbli għall-infużjoni meta l-pazjent ikun lest.

Nota: Ladarba l-kunjetti taċ-ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR (komponenti taċ-ċellula CD8+ u taċ-ċellula CD4+) jitneħhew mill-post ta' hzin iffriżat, għandhom jinħallu kompletament u ċ-ċelluli għandhom jingħataw fi żmien sagħtejn.

Biex jinħallu l-kunjetti

- Ikkonferma l-identità tal-pazjent mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-kartuna ta' barra u fuq iċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC).
- Neħhi l-kartuna tal-komponent taċ-ċellula CD8+ u l-kartuna tal-komponent taċ-ċellula CD4+ mill-kartuna ta' barra.
- Iftaħ kull kartuna ta' ġewwa u spezzjona l-kunjett(i) viżwalment għal xi hsara. Jekk il-kunjetti għandhom il-hsara, ikkuntattja lill-kumpanija.
- Neħhi l-kunjetti mill-kartun b'attenzjoni, poġġi l-kunjetti fuq barrier pad protettiva, u hollhom f'temperatura tal-kamra. Halli l-kunjetti jinħallu kollha fl-istess hin. **Oqghod attent li żżomm il-komponenti taċ-ċelluli CD8+ u CD4+ separati.**

Preparazzjoni tad-doża

- Abbażi tal-konċentrazzjoni ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR għal kull komponent, iktar minn kunjett wieħed ta' kull komponent taċ-ċelluli CD8+ u CD4+ jistgħu jkunu meħtieġa għal

doża sħiħa. Għandha tiġi ppreparata siringa separata għal kull kunjett ta' komponent taċ-ċellula CD8+ u CD4+ irċevut.

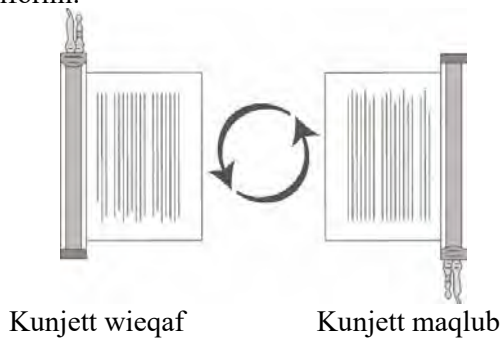
Nota: Il-volum li għandu jiġi miġbud u infuż jista' jvarja għal kull komponent.

- Kull kunjett ta' 5 mL fih volum totali li jista' jiġi estratt ta' 4.6 mL ta' ċelluli T b'komponenti taċ-ċellula CD8+ jew CD4+. Iċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC) għal kull komponent jindika l-volum (mL) ta' ċelluli li għandhom jingibdu f'kull siringa. Uża l-iktar siringa żgħira (1 mL sa 5 mL) bil-ponta Luer-lock meħtieġa biex tiġbed il-volum speċifikat minn kull kunjett. M'għandhiex tintuża siringa ta' 5 mL għal volumi anqas minn 3 mL.
- **Ipprepara s-siringa/i tal-komponent taċ-ċellula CD8+ l-ewwel.** Ikkonferma li l-identifikaturi tal-pazjent fuq it-tikketta tas-siringa tal-komponent taċ-ċellula CD8+ jaqblu mal-identifikaturi tal-pazjent fuq it-tikketta tal-kunjett tal-komponent taċ-ċellula CD8+. Waħħal it-tikketta(i) tas-siringa(i) tal-komponent taċ-ċellula CD8+ qabel ma tiġbed il-volum meħtieġ fis-siringa(i).
- Irrepeti l-proċess għall-komponent taċ-ċellula CD4+.

Nota: Huwa importanti li tikkonferma li l-volum miġbud għal kull komponent taċ-ċelluli jkun jaqbel mal-volum speċifikat fiċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC) rispettiv.

Il-ġbid tal-volum ta' ċelluli meħtieġa minn kull kunjett f'siringa separata għandu jsir billi jintużaw l-istruzzjonijiet li ġejjin:

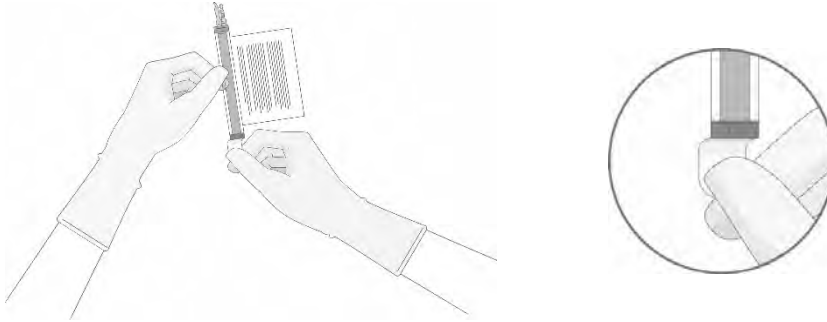
1. Żomm il-kunjett(i) maħlul(a) wieqaf(fa) u aqleb il-kunjett(i) bil-mod biex tħallat il-prodott taċ-ċelluli. Jekk hemm xi ċapep, kompli aqleb il-kunjett(i) sakemm iċ-ċapep ikunu infirxu u ċ-ċelluli jidhru li huma sospiżi mill-ġdid b'mod uniformi.



2. Spezzjona l-kunjett(i) maħlul(a) b'għajnejk għal xi ħsara jew tnixxija. Tużax jekk il-kunjett ikollu l-ħsara jew jekk iċ-ċapep ma jinfirxux; ikkuntattja lill-kumpanija. Il-likwidu fil-kunjetti jrid ikun f'it opak sa opak, bla kulur sa isfar, jew isfar jagħti fil-kannella.

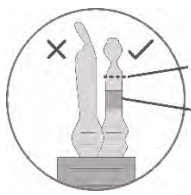
3. Nehhi l-ghatu tal-polyaluminium (jekk ikun hemm) mill-qiegh tal-kunjett u imsaħ is-septum b'alcohol wipe. Hallih jinxef waħdu qabel ma tkompli.

NOTA: L-assenza tal-ghatu tal-polyaluminium ma taffettwax l-isterilità tal-kunjett.

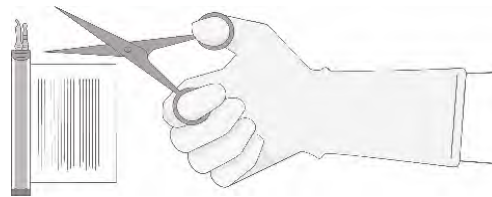


4. Filwaqt li żzomm il-kunjett(i) wieqaf/wieqfa, aqta' s-sigill fuq il-linja tat-tubu in-naħa ta' fuq tal-kunjett eżatt fuq il-filtru biex tiftaħ il-ventilazzjoni tal-arja tal-kunjett.

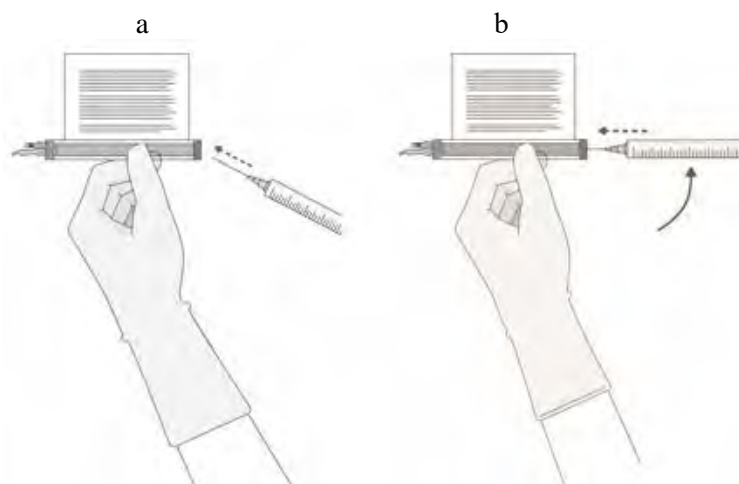
NOTA: Oqgħod attent u ara li tagħzel il-linja tat-tubu t-tajba bil-filtru. Aqta' BISS it-tubu li għandu filtru.



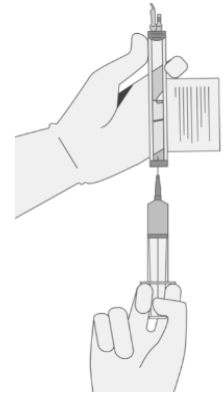
AQTA' HAWN
Filtru



5. Żomm labra ta' 1-1 ½ pulzier, b'gauge ta' 20, bil-fetha tal-ponta tal-labra fid-direzzjoni opposta mir-retrieval port septum.
- Dahhal il-labra fis-septum f'angolu ta' 45 °-60 °grad biex ittaqqab ir-retrieval port septum.
 - Żid l-angolu tal-labra gradwalment hekk kif il-labra tkun diehla fil-kunjett.



6. MINGHAJR ma ddaħħal l-arja fis-siringa, iġbed il-volum fil-mira bil-mod (kif speċifikat fiċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC)).



7. Spezzjona s-siringa bil-galbu għal sinjali ta' frak qabel ma tkompli. Jekk hemm il-frak, ikkuntattja lill-kumpanija.
8. Ivverifika li l-volum tal-komponent taċ-ċellula CD8+/CD4+ jaqbel mal-volum speċifikat għall-komponent relevanti fiċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC).

Ladarba l-volum jiġi vverifikat, aqleb il-kunnett u s-siringa għal pożizzjoni orizzontali, u neħhi s-siringa/labra mill-kunnett.

Neħhi l-labra mis-siringa b'attenzjoni u għatti s-siringa.



9. Kompli zomm il-kunnett f'pożizzjoni orizzontali u erga' poġġih fil-kartuna biex tevita t-tnixxija mill-kunnett.
10. Armi kwalunkwe parti mhux użata ta' Breyanzi.

Għoti

Għal informazzjoni addizzjonali dwar l-għoti, ara sezzjoni 4.2.

- Uża soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għal ġol-vini biex tlaħlaħ it-tubi kollha tal-infużjoni qabel u wara l-għoti ta' kull komponent taċ-ċellula CD8+ jew CD4+.
- Agħti l-komponent taċ-ċellula CD8+ l-ewwel. Il-volum sħiħ tal-komponent taċ-ċellula CD8+ jingħata ġol-vini b'rata tal-infużjoni ta' madwar 0.5 mL/minuta, bl-użu tal-eqreb port jew Y-arm (piggyback).
- Jekk tkun meħtieġa aktar minn siringa waħda għal doża sħiħa tal-komponent taċ-ċellula CD8+, agħti l-volum f'kull siringa konsekuttivament mingħajr ebda ħin bejn l-għoti tal-kontenut tas-siringi (sakemm ma jkunx hemm raġuni klinika biex ma tagħtix id-doża, eż. reazzjoni għall-infużjoni). Wara li jkun ingħata l-komponent taċ-ċellula CD8+, laħlaħ it-tubi b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%).
- Agħti l-komponent taċ-ċellula CD4+ immedjatament wara li jkun tlesta l-għoti tal-komponent taċ-ċellula CD8+, billi tuża l-istess passi u rata ta' infużjoni deskritti għall-komponent taċ-ċellula CD8+. Wara l-għoti tal-komponent taċ-ċellula CD4+, laħlaħ it-tubi b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), uża biżżejjed soluzzjoni biex tlaħlaħ it-tubi u t-tul tal-kateter IV. Il-ħin tal-infużjoni se jvarja u ġeneralment se jkun inqas minn 15-il minuta għal kull komponent.

Miżuri li għandhom jittiehdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

- F'każ ta' esponiment aċċidentali, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem. Is-superfiċji tax-xogħol u materjali li potenzjalment ġew f'kuntatt ma' Breyanzi għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq.

Prekawzjonijiet li għandhom jittiehdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

- Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li jkun ġie f'kuntatt ma' Breyanzi (skart solidu u likwidu) għandu jiġi ttrattat u mormi bhala skart potenzjalment infettiv f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1631/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 4 ta' April 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZI BIJOLOĠIĊI ATTIVI U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZI BIJOLOĠIĊI ATTIVI U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanzi bijoloġiċi attivi

Juno Therapeutics Inc.
1522 217th Pl. SE
Bothell
WA 98021
L-Istati Uniti

Celgene Corporation
556 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901
L-Istati Uniti

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
In-Netherlands

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-ħruġ tal-lott konċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEĠHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Elementi ewlenin:

Disponibbiltà ta' tocilizumab u kwalifikazzjoni tas-sit permezz tal-programm ta' distribuzzjoni kkontrollata

L-MAH għandu jiżgura li l-isptarijiet u ċ-ċentri assoċjati tagħhom li jagħtu Breyanzi jkunu kkwifikati skont il-qbil dwar il-programm ta' distribuzzjoni kkontrollata billi:

- jiżgura aċċess immedjat fuq il-post għal doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent qabel l-infużjoni ta' Breyanzi. Iċ-ċentru tat-trattament għandu wkoll ikollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minħabba nuqqas li jkun elenkat fil-katalgu ta' skarsezza tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, irid jiġi aċċertat li miżuri alternattivi adattati għat-trattament tas-CRS ikunu disponibbli fuq il-post minflok tocilizumab.
- jiżgura li l-professjonisti tal-kura tas-saħħa (HCPs - healthcare professionals) involuti fit-trattament ta' pazjent ikunu temmew il-programm edukattiv.

Programm Edukattiv

Qabel it-tnedija ta' Breyanzi f'kull Stat Membru, l-MAH għandu jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-materjal edukattiv mal-Awtorità Kompetenti Nazzjonali.

Programm Edukattiv tal-HCP

L-HCPs kollha li huma mistennija li jordnaw, jagħtu u jamministraw Breyanzi għandhom jingħataw gwida għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa, li jkun fiha informazzjoni dwar:

- l-identifikazzjoni ta' CRS u r-reazzjonijiet newroloġiċi avversi serji inkluż ICANS;
- l-immaniġġjar ta' CRS u r-reazzjonijiet newroloġiċi avversi serji inkluż ICANS;
- il-monitoraġġ adegwat ta' CRS u r-reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji inkluż ICANS;
- il-provvista tal-informazzjoni rilevanti kollha lill-pazjenti;
- l-iżgurar ta' aċċess immedjat fuq il-post għal doża waħda ta' tocilizumab għal kull pazjent qabel l-infużjoni ta' Breyanzi. Iċ-ċentru tat-trattament għandu wkoll ikollu aċċess għal doża addizzjonali ta' tocilizumab fi żmien 8 sigħat minn kull doża preċedenti. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minħabba nuqqas li jkun elenkat fil-katalgu ta' skarsezza tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini, aċċerta li miżuri alternattivi adattati għat-trattament tas-CRS ikunu disponibbli fuq il-post;
- riskju ta' tumur malinn sekondarju li jorigina miċ-ċelluli T;
- id-dettalji ta' kuntatt għall-ittestjar tal-kampjun tat-tumur wara li jiżviluppa tumur malinn sekondarju li jorigina minn ċellula T;
- l-għoti ta' informazzjoni dwar l-istudju ta' segwitu fit-tul dwar is-sigurtà u l-effikaċja u l-importanza tal-kontribut għal tali studju;

- l-iżgurar li r-reazzjonijiet avversi jiġu rrapportati b'mod adegwat u xieraq;
- l-iżgurar li jiġu pprovduti istruzzjonijiet dettaljati dwar il-proċedura tat-taħlil.

Programm edukattiv tal-pazjent

Il-pazjenti kollha li jirċievu Breyanzi għandhom jingħataw kard tal-pazjent, li jkun fiha l-messaġġi ewlenin li ġejjin:

- ir-riskji ta' CRS u reazzjonijiet avversi newroloġiċi serji assoċjati ma' Breyanzi;
- il-ħtieġa li jirrapportaw immedjatament is-sintomi ta' CRS suspettata u ta' tossiċità newroloġika lit-tabib li qed jittrattahom;
- il-ħtieġa li jibqgħu fil-viċinanzi tal-post fejn ingħata Breyanzi għal mill-inqas 4 ġimgħat wara l-infużjoni ta' Breyanzi;
- il-ħtieġa li jzommu fuqhom il-kard ta' twissija tal-pazjent il-hin kollu;
- tifkira lill-pazjenti biex juru l-kard tal-pazjent lill-HCPs kollha, inkluż f'kundizzjonijiet ta' emerġenza, u messaġġ għall-HCPs li l-pazjent ġie ttrattat bi Breyanzi;
- partijiet biex jiġu rrekordjati d-dettalji ta' kuntatt tat-tabib li qed jagħti l-prodott u n-numru tal-lott.

• **Obbligu biex jitwettqu miżuri ta' wara l-awtorizzazzjoni**

Fiz-żmien stipulat, l-MAH għandu jwettaq il-miżuri ta' hawn taħt:

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex jiġu vvalutati ulterjorament il-konsistenza tal-kwalità tal-prodott u r-riżultati kliniċi, l-MAH għandu jissottometti analiżi tal-lottijiet u <i>data</i> korrispondenti dwar is-sigurtà klinika u l-effettività minn minimu ta' tletin (30) lott tal-prodott Breyanzi lest użat għat-trattament ta' pazjenti inklużi fi studju mhux intervenzjonali bbażat fuq l-użu sekondarju ta' <i>data</i> minn reġistri eżistenti, skont protokoll miftiehem. Abbażi ta' din id- <i>data</i> l-MAH għandu jipprovidi wkoll evalwazzjoni dwar il-ħtieġa ta' reviżjoni tal-ispeċifikazzjonijiet tal-prodott lest. Għandhom jiġu pprovduti rapporti interim wara madwar 15-il lott u kwalunkwe riżultat sinifikanti li ma jaqbilx max-xejra għandu jiġi rrapportat immedjatament.	Għandhom jiġu ppreżentati rapporti interim skont l-RMP. Rapport finali sal-31 ta' Diċembru 2026
Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS): Sabiex ikompli jiġu kkaratterizzati s-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' Breyanzi fl-indikazzjonijiet approvati tiegħu l-MAH għandu jwettaq u jissottometti r-riżultati ta' studju prospettiv ibbażat fuq id- <i>data</i> minn reġistru, skont protokoll maqbul.	Għandhom jiġu ppreżentati rapporti interim skont l-RMP. Rapport finali: Q4-2043

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Breyanzi $1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL / $1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni lisocabtagene maraleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Ċelluli umani T awtologi ġenetikament modifikati b'vettur lentivirali li jikkodifika riċettur kimeriku ta' antiġen (CAR) kontra CD19, li jikkonsistu f'komponenti taċ-ċelluli CD8+ u CD4+ b'qawwa ta' $1.1-70 \times 10^6$ ċelluli T vijabbli CAR+/mL għal kull komponent.

Din il-mediċina fiha ċelluli li joriginaw mill-bnedmin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: Cryostor CS10, sodium chloride, sodium gluconate, sodium acetate trihydrate, potassium chloride, magnesium chloride, albumina umana, N-acetyl-DL-tryptophan, caprylic acid, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għall-infużjoni

Fiha 1-4 kunjetti ta' komponent taċ-ċellula CD8+ u 1-4 kunjetti ta' komponent taċ-ċellula CD4+.
Kontenut: 4.6 mL ta' dispersjoni taċ-ċelluli/kunjett.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini.

Tirradjax.

TUŻAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif u ċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni qabel l-użu.

IEQAF u kkonferma l-ID tal-pazjent qabel l-infużjoni.

Agħti l-komponent taċ-ċellula CD8+ l-ewwel.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Għal użu awtologu biss

8. DATA TA' SKADENZA

	Komponent ta' ċelluli CD8+	Komponent ta' ċelluli CD4+
EXP		

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm iffriżat waqt il-ħażna u l-ġarr fil-fażi tal-fwar tan-nitroġenu likwidu (≤ -130 °C).
Tiffriżahx mill-ġdid.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demmm tal-bniedem.
Kull mediċina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu għandhom jintremew kif jitolbu l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1631/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Ivverifika l-ID tal-pazjent

SEC:

Isem:

Kunjom:

Data tat-twelid:

JOIN:

Aph ID/DIN:

	Komponent ta' ċelluli CD8+	Komponent ta' ċelluli CD4+
Lot		

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-KARTUNA TA' ĠEWWA

KARTUNA (KOMPONENT TA' ĊELLULI CD8+)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Breyanzi $1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL / $1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni lisocabtagene maraleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Ċelluli T umani awtologi ġenetikament modifikati b'vettur lentivirali li jikkodifika riċettur kimeriku ta' antiġen (CAR) kontra CD19

Komponent ta' ċelluli CD8+

Il-kunjett fih $5.1-322 \times 10^6$ ta' ċelluli T vijabbli CAR+ f'4.6 mL ($1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: Cryostor CS10, sodium chloride, sodium gluconate, sodium acetate trihydrate, potassium chloride, magnesium chloride, albumina umana, N acetyl-DL-tryptophan, caprylic acid, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-kartuna ta' barra u l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għall-infużjoni

1-4 kunjetti ta' ċelluli T vijabbli CAR+ (**komponent taċ-ċellula CD8+**)

Kontenut: 4.6 mL ta' dispersjoni taċ-ċelluli/kunjett.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini.

Tirradjax.

TUŻAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

Aqra l-kartuna ta' barra, iċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni u l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

1. Aġhti CD8+ l-ewwel

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Għal użu awtologu biss

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm iffriżat waqt il-ħażna u l-garr fil-fażi tal-fwar tan-nitroġenu likwidu (≤ -130 °C).
Tiffriżahx mill-ġdid.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demem tal-bniedem. Kull mediċina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu għandhom jintremew kif jitolbu l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1631/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Ivverifika l-ID tal-pazjent

Isem:

Kunjom:

Data tat-twelid:

JOIN:

Aph ID/DIN:

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-KARTUNA TA' ĠEWWA

KARTUNA (KOMPONENT TA' ĊELLULI CD4+)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Breyanzi $1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL / $1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni lisocabtagene maraleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Ċelluli T umani awtologi ġenetikament modifikati b'vettur lentivirali li jikkodifika riċettur kimeriku ta' antiġen (CAR) kontra CD19

Komponent ta' ċelluli CD4+

Il-kunnett fih $5.1-322 \times 10^6$ ta' ċelluli T vijabbli CAR+ f'4.6 mL ($1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL)

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: Cryostor CS10, sodium chloride, sodium gluconate, sodium acetate trihydrate, potassium chloride, magnesium chloride, albumina umana, N acetyl-DL-tryptophan, caprylic acid, ilma għall-injezzjonijiet. Ara l-kartuna ta' barra u l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għall-infużjoni

1-4 kunjetti ta' ċelluli T vijabbli CAR+ (**komponent taċ-ċellula CD4+**)

Kontenut: 4.6 mL ta' dispersjoni taċ-ċelluli/kunjett.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini.

Tirradjax.

TUŻAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

Aqra l-kartuna ta' barra, iċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni u l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

2. Aġhti CD4+ it-tieni

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI LPRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Għal użu awtologu biss

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm iffriżat waqt il-ħażna u l-garr fil-fażi tal-fwar tan-nitroġenu likwidu (≤ -130 °C).
Tiffriżahx mill-ġdid.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demem tal-bniedem. Kull mediċina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu għandhom jintremew kif jitolbu l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1631/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Ivverifika l-ID tal-pazjent

Isem:

Kunjom:

Data tat-twelid:

JOIN:

Aph ID/DIN:

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-gustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT (KOMPLEMENT TA' ĊELLULA CD8+)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Breyanzi $1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL / $1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL infużjoni
lisocabtagene maraleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

1. Aghti CD8+ l-ewwel

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Ivverifika l-ID tal-pazjent

Isem:

Kunjom:

Data tat-twelid:

JOIN:

Aph ID/DIN:

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

Komponent taċ-ċellula CD8+ $5.1-322 \times 10^6$ ċelluli/4.6 mL

6. OHRAJN

Għal użu awtologu biss

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT (KOMPONENT TA' ĊELLULA CD4+)**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Breyanzi $1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL / $1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL infużjoni
lisocabtagene maraleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

2. Aghti CD4+ it-tieni

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Ivverifika l-ID tal-pazjent

Isem:

Kunjom:

Data tat-twelid:

JOIN:

Aph ID/DIN:

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

Komponent taċ-ċellula CD4+ $5.1-322 \times 10^6$ ċelluli/4.6 mL.

6. OHRAJN

Għal użu awtologu biss

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IĊ-ĊERTIFIKAT TA' RILAXX GHALL-INFUŻJONI (RfIC)**INKLUŻ MA' KULL KONSENJA GHAL PAZJENT WIEHED****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Breyanzi $1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL / $1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni lisocabtagene maraleucel (ċelluli T vijabbli CAR+)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Ċelluli T umani awtologi ġenetikament modifikati b'vettur lentivirali li jikkodifika riċettur kimeriku ta' antiġen (CAR) kontra CD19 li jikkonsisti minn komponenti taċ-ċelluli CD8+ u CD4+ b'qawwa ta' $1.1-70 \times 10^6$ ċelluli T vijabbli CAR+/mL għal kull komponent.

3. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM JEW L-UNITÀ, U D-DOŻA TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Dispersjoni għall-infużjoni

1-4 kunjetti ċelluli T vijabbli CAR+

Kontenut: 4.6 mL ta' dispersjoni taċ-ċelluli/kunjett.

Komponent ta' ċelluli CD8+

Komponent ta' ċelluli CD4+

Il-kunjett fih $5.1-322 \times 10^6$ ta' ċelluli T vijabbli CAR+ f'4.6 mL ($1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL).

Doża tal-prodott mediċinali:

Irreferi għall-informazzjoni dwar il-prodott għall-istruzzjonijiet kompleti dwar id-dożaġġ. Worksheet tal-verifika tad-doża hi pprovduta fi tmiem dan iċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC).

Doża	[numru varjabbli] $\times 10^6$ ċelluli T vijabbli CAR+			
Koncentrazzjoni ta' ċelluli T vijabbli CAR+	[numru varjabbli] $\times 10^6$ ċelluli T vijabbli CAR+ /mL			
Volum totali li għandu jinghata bħala doża	[numru varjabbli] mL	Għadd ta' kunjetti meħtieġa:		[numru varjabbli]
Volum li għandu jinghata bħala doża minn kull kunjett	l-Ewwel Kunjett	[numru varjabbli] mL	It-Tielet Kunjett	[numru varjabbli] mL jew <input checked="" type="checkbox"/> N/A
	It-Tieni Kunjett	[numru varjabbli] mL jew <input checked="" type="checkbox"/> N/A	Ir-Raba' Kunjett	[numru varjabbli] mL jew <input checked="" type="checkbox"/> N/A
Importanti: Uża siringa waħda għal kull kunjett. Aċċerta li jkun infuż biss il-“Volum li għandu jinghata bħala doża minn kull kunjett” imniżżel.				

Tikketta/i tas-siringa inkluża/i f'dan il-pakkett

Volumi ta' infużjoni tal-komponent ta' ċellula CD8+ għal kull siringa u t-tikketti tas-siringa

Volumi ta' infużjoni tal-komponent ta' ċellula CD4+ għal kull siringa u t-tikketti tas-siringa

Nota: Uża siringa waħda għal kull kunjett. Accerta li jkun infuż biss il-“Volum li għandu jinghata bhala doża minn kull kunjett” imnizzel.

Volum tal-Ewwel Siringa [numru varjabbli] mL	Waħhal it-tikketta ta' siringa #1 tal-komponent taç- cellula CD8+ hawnhekk Waħhal it-tikketta ta' siringa #1 tal-komponent taç- cellula CD4+ hawnhekk Qaxxar hawn
Volum tat-Tieni Siringa [numru varjabbli] mL JEW HASSAR	Waħhal it-tikketta ta' siringa #2 tal-komponent taç- cellula CD8+ hawnhekk Waħhal it-tikketta ta' siringa #2 tal-komponent taç- cellula CD4+ hawnhekk Qaxxar hawn
Volum tat-Tielet Siringa [numru varjabbli] mL JEW HASSAR	Waħhal it-tikketta ta' siringa #3 tal-komponent taç- cellula CD8+ hawnhekk Waħhal it-tikketta ta' siringa #3 tal-komponent taç- cellula CD4+ hawnhekk Qaxxar hawn
Volum tar-Raba' Siringa [numru varjabbli] mL JEW HASSAR	Waħhal it-tikketta ta' siringa #4 tal-komponent taç- cellula CD8+ hawnhekk Waħhal it-tikketta ta' siringa #4 tal-komponent taç- cellula CD4+ hawnhekk Qaxxar hawn

4. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-informazzjoni dwar il-prodott qabel l-użu.

Użu għal gol-vini.

Tirradjax.

TUŻAX filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.

Aqra l-kartuna ta' barra, iċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC) u l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

5. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

ŻOMM DAN ID-DOKUMENT U ARA LI JKUN DISPONIBBLI META TIPPREPARA GĦALL-
GHOTI TA' BREYANZI

Biex tirrapporta kwalunkwe thassib jew jekk għandek xi mistoqsijiet, ċempel:

Żomm kopja ta' din il-formola fil-fajl mediku tal-pazjent.

Għal użu awtologu biss.

6. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Żomm iffriżat waqt il-ħażna u l-garr fil-fażi tal-fwar tan-nitroġenu likwidu (≤ -130 °C). Tiffriżahx mill-ġdid.

7. DATA TA' SKADENZA U INFORMAZZJONI OHRA SPEĊIFIKA GHAL-LOTT

Tagħrif dwar il-Prodott

Manifatturat minn:	
Data tal-manifattura:	
Data ta' skadenza:	

8. PREKAWZZJONIJET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Din il-mediċina fiha ċelluli tad-demem tal-bniedem. Kull mediċina li ma tkunx intużat jew skart li jibqa' wara l-użu għandhom jintremew kif jitolbu l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' skart ta' materjal derivat mill-bniedem.

9. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Informazzjoni dwar il-pazjent

Isem:		Kunjom:	
Data tat-twelid:		Lot:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

11. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1631/001

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Breyanzi $1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL / $1.1-70 \times 10^6$ ċelluli/mL dispersjoni għall-infużjoni
lisocabtagene maraleucel (ċelluli T vijabbli pożittivi għal riċettur kimeriku ta' antiġen [CAR])

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- It-tabib tiegħek ser jagħtik Kard tal-Pazjent. Aqraha sew u segwi l-istruzzjonijiet fuqha.
- Dejjem uri l-Kard tal-Pazjent lit-tabib jew lill-infermier tiegħek meta żżurhom jew jekk tmur l-isptar.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Breyanzi u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Breyanzi
3. Kif jinghata Breyanzi
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Breyanzi
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Breyanzi u għalxiex jintuża

X'inhu Breyanzi

Breyanzi fih is-sustanza attiva lisocabtagene maraleucel, tip ta' trattament imsejjaħ "terapija taċ-ċelluli ġenetikament modifikati".

Breyanzi huwa magħmul miċ-ċelluli bojod tad-demmm tiegħek stess. Dan jinvolvi li jittiehed ftit mid-demmm tiegħek u jiġu separati ċ-ċelluli bojod tad-demmm u ċ-ċelluli bojod tad-demmm jintbagħtu f'laboratorju biex ikunu jistgħu jiġu modifikati biex jiġi magħmul Breyanzi.

Għalxiex jintuża Breyanzi

Breyanzi jintuża għat-trattament ta' adulti b'tip ta' kanċer tad-demmm imsejjaħ limfoma li jaffettwa t-tessut limfatiku u jikkawża liċ-ċelluli bojod fid-demmm biex jikbru bla kontroll. Breyanzi jintuża għal:

- limfoma taċ-ċellula B kbira mifruxa
- limfoma taċ-ċellula B ta' grad għoli
- limfoma taċ-ċellula B kbira medjastinali primarja
- limfoma follikulari ta' grad 3B.

Kif jahdem Breyanzi

- Iċ-ċelluli Breyanzi ġew ġenetikament modifikati biex jagħrfu ċ-ċelluli tal-limfoma f'ġismek.
- Meta dawn iċ-ċelluli mbagħad jiddaħhlu lura fid-demmm tiegħek, jistgħu jagħrfu u jattakkaw liċ-ċelluli tal-limfoma.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tinghata Breyanzi

M'ghandekx tinghata Breyanzi:

- jekk inti allergiku għal xi sustanza ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Jekk tahseb li tista' tkun allergiku, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.
- jekk ma tistax tircievi trattament (imsejjah kimoterapija li tnaqqas il-limfociti, li tnaqqas in-numru ta' ċelluli bojod tad-demmm fid-demmm tiegħek (ara anke sezzjoni 3, Kif jinghata Breyanzi).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Qabel ma tinghata Breyanzi, għid lit-tabib tiegħek jekk:

- għandek kwalunkwe problema tal-pulmun jew tal-qalb
- għandek pressjoni tad-demmm baxxa
- għandek infezzjoni jew kundizzjonijiet infjammatorji oħra. L-infezzjoni se tiġi ttrattata qabel tinghata Breyanzi
- kellek trapjant ta' ċelluli staminali minn persuna oħra f'dawn l-aħħar 4 xhur – iċ-ċelluli trapjantati jistgħu jattakkaw ġismek (marda tat-trapjant kontra l-bniedem li jkun sarlu trapjant), u jikkawżaw sintomi bħal raxx, dardir, rimettar, dijarea u demmm fl-ippurgar
- tinnota li s-sintomi tal-kanċer tiegħek se jrin għall-agħar. Dawn is-sintomi jinkludu deni, thossok dgħajjef, għaraq matul il-lejl, telf ta' piż f'daqqa bla spjegazzjoni
- kellek infezzjoni bil-virus tal-epatite B jew Ċ jew bil-virus tal-immunodeficienza umana (HIV)
- ħadt tilqima fl-aħħar 6 ġimgħat preċedenti jew inti qed tippjana li tieħu tilqima fix-xhur li ġejjin. Ara **Vaċċini hajjin** hawn taħt għal aktar informazzjoni.

Jekk kwalunkwe minn dawn t'hawn fuq japplikaw għalik (jew jekk m'intix ċert), kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata Breyanzi.

Il-pazjenti ttrattati bi Breyanzi jistgħu jiżviluppaw tipi ġodda ta' kanċers. Kien hemm rapporti ta' pazjenti li żviluppaw kanċer, li bdew f'tip ta' ċelluli bojod tad-demmm imsejha ċelluli T, wara trattament bi Breyanzi u medicini simili. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza xi nefha ġdida tal-glandoli tiegħek (nodi limfatiċi) jew bidliet fil-ġilda tiegħek bħal raxx jew għoqod ġodda.

Testijiet u verifiki

Qabel ma tinghata Breyanzi, it-tabib tiegħek se:

- jiċċekkja l-pulmun, il-qalb u l-pressjoni tad-demmm tiegħek
- jara jsibx sinjali ta' infezzjoni – kwalunkwe infezzjoni se tiġi ttrattata qabel ma tircievi Breyanzi
- jara jsibx sinjali ta' "marda tat-trapjant kontra l-bniedem li jkun sarlu trapjant", li tista' ssehħ wara trapjant ta' ċelluli staminali minn persuna oħra
- jiċċekkja d-demmm tiegħek għal acidu uriku u għal kemm hemm ċelluli tal-kanċer fid-demmm tiegħek. Dan juri jekk hux probabbli li tiżviluppa kundizzjoni msejha sindrome tal-lisi tat-tumur. Tista' tinghata l-medicini biex tevita din il-kundizzjoni.
- jiċċekkja jekk il-kanċer tiegħek hux sejjer għall-agħar
- jiċċekkja għal infezzjoni tal-epatite B u Ċ, u tal-HIV.

Wara li tkun inghatajt Breyanzi

- Jekk ikollok ċerti effetti sekondarji serji, trid tgħid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek bihom minnufih għax jista' jkollok bżonn trattament għalihom. Ara "Effetti sekondarji serji" f'sezzjoni 4.
- It-tabib tiegħek se jiċċekkja regolarment l-għadd tad-demmm tiegħek billi n-numru ta' ċelluli tad-demmm jista' jonqos.
- Ibqa' viċin iċ-ċentru tat-trattament fejn inghatalek Breyanzi għal mill-inqas 4 ġimgħat. Ara sezzjonijiet 3 u 4.
- Tagħtix demmm, organi, tessuti jew ċelluli għal trapjant.

Se tintalab tirreġistra f'registru għal mill-inqas 15-il sena sabiex jiġu mifhuma aħjar l-effetti fit-tul ta' Breyanzi.

Tfal u adolexxenti

Breyanzi m'għandux jingħata lil tfal u adolexxenti taħt l-età ta' 18-il sena.

Mediċini oħra u Breyanzi

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Ara sezzjoni 3 għal informazzjoni dwar il-mediċini li se tingħata qabel ma tieħu Breyanzi.

Mediċini li jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek

Qabel ma tingħata Breyanzi, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu xi mediċini li jdgħajfu s-sistema immuni tiegħek bħal:

- kortikosteroidi.

Dan għaliex dawn il-mediċini jistgħu jnaqqsu l-effett ta' Breyanzi.

Mediċina oħra għat-trattament tal-kanċer

Xi mediċini kontra l-kanċer jistgħu jnaqqsu l-effett ta' Breyanzi. It-tabib tiegħek se jikkunsidra din l-informazzjoni jekk ikollok bżonn trattamenti oħra kontra l-kanċer.

Vaċċini haġġin

M'għandekx tingħata ċerti vaċċini msejha vaċċini haġġin:

- fis-6 ġimghat ta' qabel ma tingħata kors qasir ta' kimoterapija (imsejha kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti) biex jipprepara 'l ġismek għal Breyanzi.
- waqt it-trattament bi Breyanzi.
- wara t-trattament waqt li s-sistema immuni tiegħek tkun qed tirkupra.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek bżonn tieħu xi tilqim.

Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tingħata din il-mediċina jew il-kimoterapija li tnaqqas il-limfoċiti. Dan għaliex l-effetti ta' Breyanzi f'nisa tqal jew li qed ireddgħu mhumiex magħrufa u jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwiolda tiegħek jew lit-tarbija li qed titredda'.

- Jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila wara t-trattament bi Breyanzi, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
- Se jsirlek test tat-tqala qabel ma tibda t-trattament. Breyanzi għandu jingħata biss jekk ir-riżultat juri li m'intix tqila.

Iddiskuti l-ħtieġa ta' kontraċezzjoni mat-tabib tiegħek.

Iddiskuti t-tqala mat-tabib tiegħek jekk irċevejt Breyanzi.

Sewqan u thaddim ta' magni

Issuqx, thaddimx magni u tihux sehem f'attivitajiet li jeħtieġu li tkun attent għal mill-inqas 8 ġimghat wara t-trattament. Breyanzi jista' jheddek, inaqqaslek l-konozzenza, u jikkawża konfużjoni u aċċessjonijiet.

Breyanzi fih sodium, potassium u dimethyl sulfoxide (DMSO)

Din il-mediċina fiha sa 12.5 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ tat-tisjir/li jintuża mal-ikel) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 0.6% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult. Jistgħu jingħataw sa 8 kunjetti ta' din il-mediċina għal

kull doża, li b'kollox fiha 100 mg sodium jew 5% tat-tehid massimu rakkomandat ta' kuljum ta' sodium għal adult.

Din il-medicina fiha sa 0.2 mmol (jew 6.5 mg) ta' potassium f'kull doża. It-tabib tiegħek se jqis dan il-kontenut ta' potassium jekk il-kliwi tiegħek ma jaħdmux kif suppost jew jekk qieghed fuq dieta b'ammont ikkontrollat ta' potassium.

Din il-medicina fiha wkoll DMSO li jista' jikkawża reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva.

3. Kif jingħata Breyanzi

Kard tal-Pazjent

- It-tabib tiegħek se jagħtik Kard tal-Pazjent. Aqraha sew u segwi l-istruzzjonijiet ta' fuqha.
- Dejjem uri l-Kard tal-Pazjent lit-tabib jew lill-infermier tiegħek meta jkollok appuntament magħhom jew jekk tidhol l-isptar.

L-għoti tad-demmi biex jiġi magħmul Breyanzi miċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek

Breyanzi huwa magħmul miċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek stess

- It-tabib tiegħek se joħodlok f'it mid-demmi tiegħek billi jpoġġi tubu (kateter) fil-vina tiegħek. Uħud miċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek jiġu sseparati mid-demmi tiegħek. Il-bqija tad-demmi jiġi rritornat f'għismek. Din tissejjah 'lewkaferezi' u tista' tiehu minn 3 sa 6 sigħat. Dan il-proċess għandu mnejn ikollu bżonn jiġi ripetut.
- Iċ-ċelluli bojod tad-demmi tiegħek imbagħad jintbagħtu biex jiġi magħmul Breyanzi.

Mediċini oħra li se tingħata qabel Breyanzi

- F'it jiem qabel ma tirċievi Breyanzi, se tingħata kors qasir ta' kimoterapija. Din biex tneħhi ċ-ċelluli bojod tad-demmi eżistenti tiegħek.
- F'it qabel ma tirċievi Breyanzi, se tingħata paracetamol u medicina antistamina. Dan biex jitnaqqas ir-riskju ta' reazzjonijiet tal-infuzjoni u deni.

Kif jingħata Breyanzi

- It-tabib tiegħek ser jiċċekkja li Breyanzi gie ppreparat minn demmek stess billi jiċċekkja li l-informazzjoni dwar l-identità tal-pazjent fuq it-tikketti tal-medicina taqbel mad-dettalji tiegħek.
- Breyanzi jingħata b'infuzjoni (dripp) minn go tubu fil-vina tiegħek.
- Se tirċievi infuzjonijiet ta' ċelluli pożittivi għal CD8, segwiti immedjatament minn infuzjonijiet ta' ċelluli pożittivi għal CD4. Il-ħin tal-infuzjoni jvarja, imma normalment ikun inqas minn 15-il minuta għal kull wieħed miż-2 tipi ta' ċelluli.

Wara li jingħata Breyanzi

- Ibqa' viċin iċ-ċentru tat-trattament fejn irċivejt Breyanzi - għal mill-inqas 4 ġimgħat.
- Matul l-ewwel ġimgħa wara t-trattament, trid terġa' tmur fiċ-ċentru tat-trattament għal 2 jew 3 darbiet sabiex it-tabib tiegħek ikun jista' jiċċekkja li t-trattament tiegħek qed jaħdem – u biex jgħinek jekk ikollok xi effetti sekondarji. Ara sezzjonijiet 2 u 4.

Jekk taqbeż appuntament

Ċempel lit-tabib tiegħek jew liċ-ċentru tat-trattament malajr kemm jista' jkun biex tagħmel appuntament ieħor.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekundarji serji

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekundarji wara li tingħata Breyanzi:

- deni, tkexkix ta' bard jew roġħda, thossok għajjen, rata ta' taħbit tal-qalb mghaġġla jew irregolari, thossok stordut u taqta' nifsek – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema serja msejha "sindrome ta' rilaxx ta' citokini"
- konfużjoni, tkun inqas attent (tnaqqis fis-sensi), diffikultà biex titkellem jew titkellem b'mod li ma jinftihemx, roġħda, thossok ansjuż, thossok stordut u jkollok uġiġħ ta' ras – dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni msejha sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċelluli effetturi immuni (ICANS, immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), jew sinjali ta' problemi fis-sistema nervuża tiegħek
- thoss is-sħana, deni, tkexkix ta' bard jew tirtogħod – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni L-infezzjonijiet jistgħu jiġu kkawżati minħabba:
 - livelli baxxi ta' ċelluli bojod fid-dem, li jgħinu fil-ġlieda kontra l-infezzjonijiet, jew
 - livelli baxxi ta' antikorpi msejha 'immunoglobulini'
- thossok għajjen hafna, dgħajjed u nifsek maqtuġħ - dawn jistgħu jkunu sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-dem (anemija)
- johroglok id-dem jew titbengel iktar faċilment – dawn jistgħu jkunu sinjali ta' livelli baxxi ta' ċelluli tad-dem magħrufa bħala plejtlits.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekundarji ta' hawn fuq wara li tingħata Breyanzi, billi jista' jkollok bżonn trattament mediku urġenti.

Effetti sekundarji oħrajn possibbli

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

- diffikultà biex torqod
- pressjoni tad-dem baxxa inkluzi sinjali bħal sturdament, hass hażin, jew tibdil fil-vista
- sogħla
- thossok imdardar jew tirremetti
- dijarea jew stitikezza
- uġiġħ fl-istonku
- għekiesi, dirġajjn, riġlejn u wiċċ minfuhin.

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- problema fil-bilanċ jew fil-mixi
- pressjoni tad-dem għolja li tista' tinkludi sinjali ta' wġiġħ ta' ras qawwi hafna, għaraq jew diffikultà biex torqod
- tibdil fil-vista
- tibdil fil-mod kif ittiegħem l-affarijiet
- puplesija jew puplesiji żgħar
- tmewwit u sensazzjoni ta' tnefnim fis-saqajn jew fl-idejn
- konvulżjonijiet jew aċċessjonijiet
- emboli fid-dem jew problemi ta' tagħqid tad-dem
- ħruġ ta' demm fl-imsaren tiegħek
- tagħmel inqas awrina
- reazzjonijiet għall-infużjoni – bħal thossok stordut, deni, u qtuġħ ta' nifs.
- livelli baxxi ta' phosphates fid-dem
- livelli baxxi ta' ossiġenu fid-dem
- raxx.

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100

- tip ġdid ta' kanċer li jibda f'tip ta' ċelluli bojod tad-demm imsejha ċelluli T (tumur malinn sekondarju li joriġina miċ-ċelluli T)
- tkissir mgħaġġel taċ-ċelluli tal-kanċer, li jirriżulta fir-rilaxx ta' prodotti ta' rimi tossiku fiċ-ċirkulazzjoni tad-demm - sinjal jista' jkun awrina skura b'sintomi ta' dardir jew uġiġħ fil-ġenb tal-istonku
- kundizzjoni infjammatorja severa – sintomi jistgħu jinkludu deni, raxx, tkabbir fid-daqs tal-fwied, tal-milsa u tal-glandoli limfatiċi
- debolezza tal-qalb, li tikkawża qtuġħ ta' nifs jew nefha fl-għekiesi
- fluwidu madwar il-pulmun
- dgħufija fil-muskoli tal-wiċċ
- nefha tal-mohħ.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Breyanzi

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara “JIS”.

Aħžen iffriżata fil-fażi tal-fwar tan-nitroġenu likwidu (≤ -130 °C).

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Breyanzi

- Is-sustanza attiva hi lisocabtagene maraleucel. Kull kunjett ta' 4.6 mL fih dispersjoni ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR (komponent taċ-ċellula pożittiva għal CD8 jew komponent taċ-ċellula pożittiva għal CD4) b'qawwa ta' 1.1×10^6 sa 70×10^6 ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR/mL għal kull komponent taċ-ċellula. Jista' jkun hemm sa massimu ta' 4 kunjetti ta' kull wiehed mill-komponenti taċ-ċellula pożittiva għal CD8 jew pożittiva għal CD4, skont il-konċentrazzjoni ta' medicina krijopreservata.
- Is-sustanzi mhux attivi (eċċipjenti) l-oħra huma Cryostor CS10 (fih dimethyl sulfoxide jew DMSO), sodium chloride, sodium gluconate, sodium acetate trihydrate, potassium chloride, magnesium chloride, albumina umana, N-acetyl-DL-tryptophan, caprylic acid, ilma għall-injezzjonijiet. Ara sezzjoni 2, “Breyanzi fih sodium, potassium u dimethyl sulfoxide (DMSO)”.

Din il-medicina fiha ċelluli tad-demm tal-bniedem ġenetikament modifikati.

Kif jidher Breyanzi u l-kontenut tal-pakkett

Breyanzi hu dispersjoni taċ-ċelluli għall-infużjoni. Hu fornut bħala kunjetti b'dispersjoni minn fiit opaka sa opaka, bla kulur sa safra, jew safra tagħti fil-kannella. Kull kunjett fih 4.6 mL ta' dispersjoni taċ-ċelluli tal-komponent taċ-ċellula pożittiva għal CD8 jew pożittiva għal CD4.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
In-Netherlands

BMS Netherlands Operations B.V.

Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
In-Netherlands

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Breyanzi jrid jiġi ttrasportat ġewwa ċ-ċentru tat-trattament f'kontenituri magħluqa, rezistenti għall-ksur u rezistenti għat-tnixxija.

Dan il-prodott mediċinali fih ċelluli tad-demem tal-bniedem. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jimmanigġjaw Breyanzi għandhom jieħdu l-prekawzjonijiet xierqa (jilbsu ingwanti, ilbies protettiv u protezzjoni għall-ghajnejn) sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

Preparazzjoni qabel l-għoti

Qabel ma jinhallu l-kunjetti

- Ikkonferma l-identità tal-pazjent mal-identifikaturi tal-pazjent fuq ix-shipper.
- Breyanzi huwa kompost minn ċelluli T vijabbli pozittivi għas-CAR formulati bħala komponenti taċ-ċelluli CD8+ u CD4+ separati; hemm ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC) separat għal kull komponent taċ-ċellula. Aqra l-RfIC (gox-shipper) għal informazzjoni dwar in-numru ta' siringi li se jkollok bżonn u l-volum li għandu jingħata tal-komponenti taċ-ċelluli CD8+ u CD4+ (tikketti tas-siringa huma pprovduti b'RfIC).
- Ikkonferma l-ħin tal-infużjoni bil-quddiem u aġġusta l-ħin meta Breyanzi jibda jinhall mill-friza sabiex ikun disponibbli għall-infużjoni meta l-pazjent ikun lest.

Nota: Ladarba l-kunjetti taċ-ċelluli T vijabbli pozittivi għas-CAR (komponenti taċ-ċelluli CD8+ u CD4+) jitneħhew mill-post ta' ħzin iffriżat, għandhom jinhallu kompletament u ċ-ċelluli għandhom jingħataw fi żmien sagħtejn.

Biex jinħallu l-kunjetti

- Ikkonferma l-identità tal-pazjent mal-identifikaturi tal-pazjent fuq il-kartuna ta' barra u ċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC).
- Nehħi l-kartuna tal-komponent taċ-ċellula CD8+ u l-kartuna tal-komponent taċ-ċellula CD4+ mill-kartuna ta' barra.
- Iftaħ kull kartuna ta' ġewwa u spezzjona l-kunjett(i) viżwalment għal xi ħsara. Jekk il-kunjetti għandhom il-ħsara, ikkuntattja lill-kumpanija.
- Nehħi l-kunjetti mill-kartun b'attenzjoni, poġġi l-kunjetti fuq barrier pad protettiva, u ħallihom jinħallu f'temperatura tal-kamra. Ħoll il-kunjetti kollha fl-istess hin. **Ogħhod attent li żżomm il-komponenti taċ-ċelluli CD8+ u CD4+ separati.**

Preparazzjoni tad-doża

- Abbażi tal-konċentrazzjoni ta' ċelluli T vijabbli pożittivi għas-CAR għal kull komponent, iktar minn kunjett wieħed ta' kull komponent taċ-ċelluli CD8+ u CD4+ jistgħu jkunu meħtieġa għal doża sħiħa. Għandha tiġi ppreparata siringa separata għal kull kunjett ta' komponent taċ-ċellula CD8+ u CD4+ irċevut.

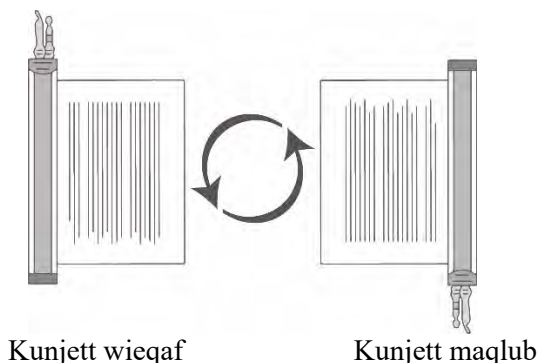
Nota: Il-volum li għandu jiġi miġbud u infuż jista' jvarja għal kull komponent.

- Kull kunjett ta' 5 mL fih volum totali li jista' jiġi estratt ta' 4.6 mL ta' ċelluli T b'komponenti taċ-ċellula CD8+ jew CD4+. Iċ-Ċertifikat RFI għal kull komponent jindika l-volum (mL) ta' ċelluli li għandhom jinġibdu f'kull siringa. Uża l-iktar siringa żgħira (1 mL sa 5 mL) bil-ponta Luer-lock meħtieġa biex tiġbed il-volum speċifikat minn kull kunjett. M'għandhiex tintuża siringa ta' 5 mL għal volumi anqas minn 3 mL.
- **Ipprepara s-siringa/i tal-komponent taċ-ċellula CD8+ l-ewwel.** Ikkonferma li l-identifikaturi tal-pazjent fuq it-tikketta tas-siringa tal-komponent taċ-ċellula CD8+ jaqblu mal-identifikaturi tal-pazjent fuq it-tikketta tal-kunjett tal-komponent taċ-ċellula CD8+. Waħħal it-tikketti tas-siringa(i) tal-komponent taċ-ċellula CD8+ qabel ma tiġbed il-volum meħtieġ fis-siringa(i).
- Irrepeti l-proċess għall-komponent taċ-ċellula CD4+.

Nota: Huwa importanti li tikkonferma li l-volum miġbud għal kull komponent taċ-ċellula jkun jaqbel mal-volum speċifikat fiċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC) rispettiv.

Il-ġbid tal-volum ta' ċelluli meħtieġa minn kull kunjett f'siringa separata għandu jsir billi jintużaw l-istruzzjonijiet li ġejjin:

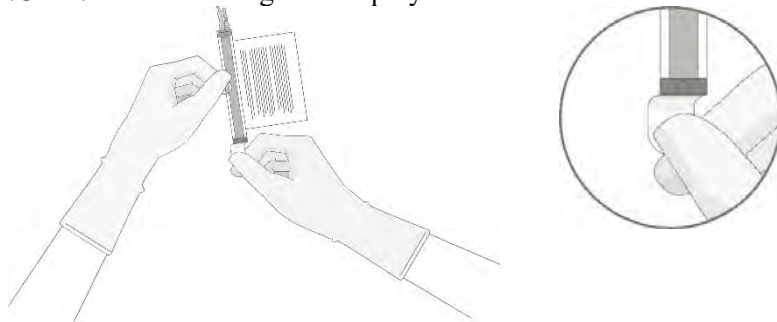
1. Żomm il-kunjett(i) maħlul(a) wieqaf(fa) u aqleb il-kunjett(i) bil-mod biex thallat il-prodott taċ-ċelluli. Jekk hemm xi ċapep, kompli aqleb il-kunjett(i) sakemm iċ-ċapep ikunu infirxu u ċ-ċelluli jidhru li huma sospiżi mill-ġdid b'mod uniformi.



2. Spezzjona l-kunjett(i) maħlul(a) b'għajnejk għal xi ħsara jew tnixxija. Tużax jekk il-kunjett ikollu l-ħsara jew jekk iċ-ċapep ma jinfirxux; ikkuntattja lill-kumpanija. Il-likwidu fil-kunjetti jrid ikun f'tit opak sa opak, bla kulur sa isfar, jew isfar jagħti fil-kannella.

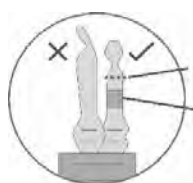
3. Nehhi l-ghatu tal-polyaluminium (jekk ikun hemm) mill-qiegħ tal-kunjett u imsah is-septum b'alcohol wipe. Hallih jinxef wahdu qabel ma tkompli.

NOTA: L-assenza tal-ghatu tal-polyaluminium ma taffettwax l-isterilità tal-kunjett.

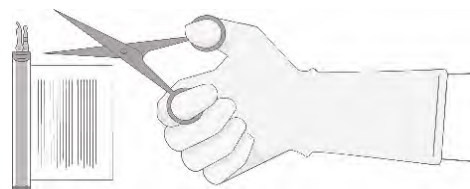


4. Filwaqt li żżomm il-kunjett(i) wieqaf/wieqfa, aqta' s-sigill fuq il-linja tat-tubu in-naħa ta' fuq tal-kunjett eżatt fuq il-filtru biex tiftaħ il-ventilazzjoni tal-arja tal-kunjett.

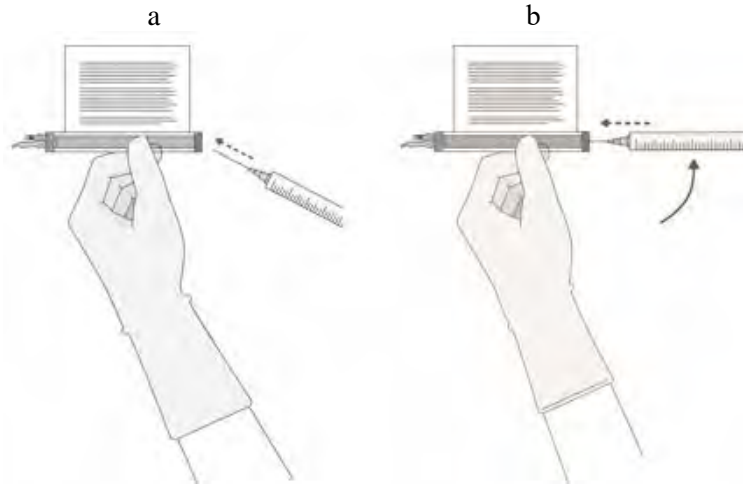
NOTA: Oqgħod attent u ara li tagħzel il-linja tat-tubu t-tajba bil-filtru. Aqta' BISS it-tubu li għandu filtru.



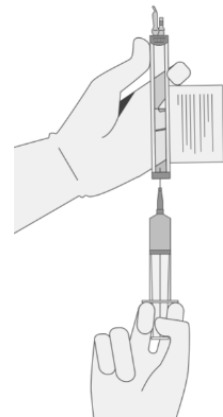
AQTA' HAWN
Filtru



5. Żomm labra ta' 1–1 ½ pulzier, b'gauge ta' 20, bil-fetħa tal-ponta tal-labra fid-direzzjoni opposta mir-retrieval port septum.
 - a. Dahħal il-labra fis-septum f'angolu ta' 45 °– 60 °grad biex ittaqqab ir-retrieval port septum.
 - b. Żid l-angolu tal-labra gradwalment hekk kif il-labra tkun dieħla fil-kunjett.



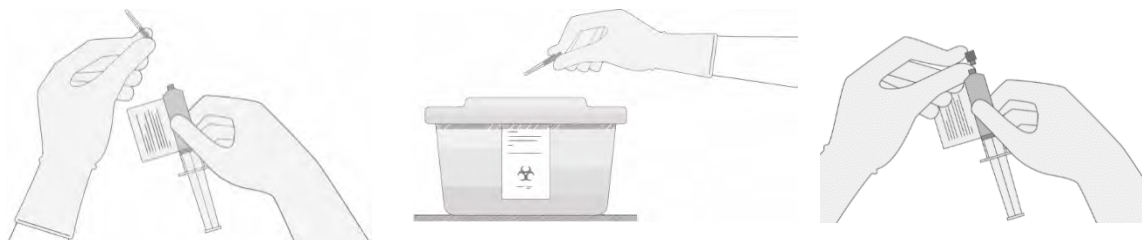
6. MINGĦAJR ma ddahħal l-arja fis-siringa, iġbed il-volum fil-mira bil-mod (kif speċifikat fiċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni [RfIC]).



7. Spezzjona s-siringa bil-galbu għal sinjali ta' frak qabel ma tkompli. Jekk hemm il-frak, ikkuntattja lill-kumpanija.
8. Ivverifika li l-volum tal-komponent taċ-ċellula CD8+/CD4+ jaqbel mal-volum speċifikat għall-komponent relevanti fiċ-ċertifikat ta' rilaxx għall-infużjoni (RfIC).

Ladarba l-volum jiġi vverifikat, aqleb il-kunjett u s-siringa għal pożizzjoni orizzontali, u nehħi s-siringa/labra mill-kunjett.

Nehħi l-labra mis-siringa b'attenzjoni u għatti s-siringa.



9. Kompl i zomm il-kunjett f'pożizzjoni orizzontali u erga' poġġih fil-kartuna biex tevita t-tnixxija mill-kunjett.
10. Armi kwalunkwe parti mhux użata ta' Breyanzi.

Għoti

- **TUŻAX** filtru li jnaqqas il-lewkoċiti.
- Kun żgur li tocilizumab u t-tagħmir ta' emerġenza jkunu disponibbli qabel infużjoni u matul il-perjodu ta' rkupru. Fil-każ eċċezzjonali fejn tocilizumab ma jkunx disponibbli minhabba nuqqas li jkun elenkat fil-katalgu ta' skarsezza tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini, aċċerta li miżuri alternattivi adattati għat-trattament tas-CRS ikunu disponibbli fuq il-post minflok tocilizumab.
- Ikkonferma li l-identità tal-pazjent taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent fuq it-tikketta tas-siringa fornuta u fuq iċ-ċertifikat RFI rispettiv.
- Ladarba Breyanzi jkun ngħibed fis-sirinigi, ipproċedi bl-għoti kemm jista' jkun malajr. Il-ħin totali mit-tneħħija ta' Breyanzi mill-post ta' ħzin ffriżat għall-għoti lill-pazjent m'għandux jaqbeż is-sagħtejn.
- Uża soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għal ġol-vini biex tlaħlah it-tubi kollha tal-infużjoni qabel u wara l-għoti ta' kull komponent taċ-ċellula CD8+ jew CD4+.
- Agħti l-komponent taċ-ċellula CD8+ l-ewwel. Il-volum sħiħ tal-komponent taċ-ċellula CD8+ jingħata ġol-vini b'rata ta' infużjoni ta' madwar 0.5 mL/minuta, billi jintuża l-eqreb port jew Y-arm (piggyback).
- Jekk tkun meħtieġa aktar minn siringa waħda għal doża sħiħa tal-komponent taċ-ċellula CD8+, agħti l-volum f'kull siringa konsekuttivament mingħajr ebda ħin bejn l-għoti tal-kontenut tas-siringi (sakemm ma jkunx hemm raġuni klinika biex ma tagħtix id-doża, eż. reazzjoni għall-infużjoni). Wara li jkun ingħata l-komponent taċ-ċellula CD8+, laħlah it-tubi b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%).
- Agħti l-komponent taċ-ċellula CD4+ immedjatament wara li jkun tlesta l-għoti tal-komponent taċ-ċellula CD8+, billi tuża l-istess passi u rata ta' infużjoni deskritti għall-komponent taċ-ċellula CD8+. Wara l-għoti tal-komponent taċ-ċellula CD4+, laħlah it-tubi b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%), uża biżżejjed soluzzjoni biex tlaħlah it-tubi u t-tul tal-kateter IV. Il-ħin tal-infużjoni se jvarja u generalment se jkun ta' inqas minn 15-il minuta għal kull komponent.

Miżuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

F'każ ta' esponiment aċċidentali, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem. Is-superficcji tax-xogħol u materjali li potenzjalment gew f'kuntatt ma' Breyanzi għandhom jiġu dekontaminati b'diżinfettant xieraq.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li jkun ġie f'kuntatt ma' Breyanzi (skart solidu u likwidu) għandu jiġi ttrattat u mormi bħala skart potenzjalment infettiv f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.