

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ buniek/ml / $1,1-70 \times 10^6$ buniek/ml infúzna disperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Breyanzi (lizokabtagén-maraleucel) je liek cielený proti antigénu CD19 na báze geneticky modifikovaných autológnych buniek, ktorý sa skladá z purifikovaných CD8⁺ a CD4⁺ T buniek v definovanom zložení, ktoré boli samostatne transdukované *ex vivo* pomocou replikačne nekompetentného lentivírusového vektora exprimujúceho anti-CD19 chimérický antigénový receptor (*chimeric antigen receptor*, CAR), obsahujúci väzbovú doménu jednoreťazcového variabilného fragmentu (*single chain variable fragment*, scFv) odvodenú od myšacej CD19-špecifickej monoklonálnej protilátky (mAb; FMC63), časť 4-1BB kostimulačnej koncovej domény a CD3 zeta (ζ) reťazec signálnych domén a nefunkčný skrátený receptor epidermálneho rastového faktora (*epidermal growth factor receptor*, EGFRt).

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Breyanzi obsahuje CAR-pozitívne životaschopné T bunky, pozostávajúce z definovaného pomeru zložiek buniek CD8⁺ a CD4⁺:

Zložka buniek CD8⁺

Každá injekčná liekovka obsahuje lizokabtagén-maraleucel s koncentráciou autológnych T buniek, špecifickou pre šaržu, geneticky upravených tak, aby exprimovali anti-CD19 chimérický antigénový receptor (CAR-pozitívne životaschopné T bunky). Liek je balený v jednej alebo viacerých injekčných liekovkách obsahujúcich bunkovú disperziu $5,1-322 \times 10^6$ CAR-pozitívnych životaschopných T buniek ($1,1-70 \times 10^6$ CAR-pozitívnych životaschopných T buniek/ml) suspendovaných v kryokonzervačnom roztoku.

Každá injekčná liekovka obsahuje 4,6 ml zložky buniek CD8⁺.

Zložka buniek CD4⁺

Každá injekčná liekovka obsahuje lizokabtagén-maraleucel s koncentráciou autológnych T buniek, špecifickou pre šaržu, geneticky upravených tak, aby exprimovali anti-CD19 chimérický antigénový receptor (CAR-pozitívne životaschopné T bunky). Liek je balený v jednej alebo viacerých injekčných liekovkách obsahujúcich bunkovú disperziu $5,1-322 \times 10^6$ CAR-pozitívnych životaschopných T buniek ($1,1-70 \times 10^6$ CAR-pozitívnych životaschopných T buniek/ml) suspendovaných v kryokonzervačnom roztoku.

Každá injekčná liekovka obsahuje 4,6 ml zložky buniek CD4⁺.

Na dosiahnutie dávky Breyanzi môže byť potrebná viac ako jedna injekčná liekovka zložky buniek CD8⁺ a/alebo zložky buniek CD4⁺. Celkový objem, ktorý sa má podať a požadovaný počet injekčných liekoviek sa môže pri každej zložke buniek líšiť.

Kvantitatívne informácie každej zložky buniek lieku vrátane počtu injekčných liekoviek (pozri časť 6), ktoré sa majú podať, sú uvedené v certifikáte o uvoľnení na infúziu (*release for infusion certificate*,

RfIC), ktorý sa nachádza vo vnútri uzáveru kryonádoby použitej na prepravu. RfIC každej zložky obsahuje informácie o celkovom objeme, ktorý má byť podaný, počte požadovaných injekčných liekoviek a objeme, ktorý sa má z každej injekčnej liekovky podať na základe koncentrácie CAR-pozitívnych životaschopných T buniek konzervovaných mrazením.

Pomocné látky so známym účinkom

Tento liek obsahuje 12,5 mg sodíka, 6,5 mg draslíka a 0,35 ml (7,5 % v/v) dimetylsulfoxidu v injekčnej liekovke (pozri časť 4.4.).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzna disperzia (infúzia).

Nepatrne nepriehľadná až nepriehľadná, bezfarebná až žltá alebo hnedo-žltá disperzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek Breyanzi je indikovaný dospelým pacientom na liečbu difúzneho veľkobunkového lymfómu z B-buniek (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), lymfómu z B-buniek vysokého stupňa (*high grade B-cell lymphoma*, HGBCL), primárneho mediastinálneho veľkobunkového lymfómu z B-buniek (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) a folikulového lymfómu stupňa 3B (*follicular lymphoma grade 3B*, FL3B), u ktorých došlo k recidíve v priebehu 12 mesiacov od dokončenia chemoimunoterapie prvej línie alebo sú na túto liečbu refraktérni.

Liek Breyanzi je indikovaný dospelým pacientom na liečbu recidivujúceho alebo refraktérneho DLBCL, PMBCL a FL3B po dvoch alebo viacerých líniiach systémovej liečby.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Breyanzi sa musí podávať v kvalifikovanom liečebnom centre.

Liečba sa má začať pod vedením a dohľadom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou hematologických malignít a ktorý je vyškolený na podávanie a liečbu pacientov liečených liekom Breyanzi.

Pred infúznym podaním Breyanzi musí byť k dispozícii minimálne 1 dávka tocilizumabu na pacienta na použitie pre prípad syndrómu uvoľňovania cytokínov (*cytokine release syndrome*, CRS) a vybavenie pre núdzové situácie. Zdravotnícke zariadenie musí mať prístup k ďalšej dávke tocilizumabu v priebehu 8 hodín po podaní každej predchádzajúcej dávky. Vo výnimočnom prípade, kedy tocilizumab nie je k dispozícii z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musia byť pred infúziou k dispozícii vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.

Dávkovanie

Breyanzi je určené na autológne použitie (pozri časť 4.4.).

Liečba pozostáva z jednorazovej dávky na infúzne podanie obsahujúcej infúznú disperziu CAR-pozitívnych životaschopných T buniek v jednej alebo vo viacerých injekčných liekovkách.

Cieľová dávka je 100×10^6 CAR-pozitívnych životaschopných T buniek (pozostávajúcich z cieľového pomeru zložiek buniek CD4+ a CD8+ 1:1) v rozmedzí $44-120 \times 10^6$ CAR-pozitívnych životaschopných T buniek. Ďalšie informácie týkajúce sa dávky, pozri priložený certifikát o uvoľnení na infúziu (RfIC).

Dostupnosť Breyanzi musí byť potvrdená pred začatím režimu lymfodeplečnej chemoterapie.

Pred podaním lymfodeplečnej chemoterapie a Breyanzi majú byť pacienti opäť klinicky vyšetrení, aby sa zabezpečilo, že neexistujú žiadne dôvody oneskorenia liečby (pozri časť 4.4).

Pred liečbou (lymfodeplečná chemoterapia)

Lymfodeplečná chemoterapia pozostávajúca z dávky cyklofosfamidu $300 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ a dávky fludarabínu $30 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$, sa podáva intravenózne počas 3 dní. Informácie o úprave dávky pri poruche funkcie obličiek si pozrite v informáciách o liekoch pre fludarabín a cyklofosamid.

Breyanzi sa má podať 2 až 7 dní po ukončení lymfodeplečnej chemoterapie.

Ak medzi ukončením lymfodeplečnej chemoterapie a podaním infúzie Breyanzi dôjde k oneskoreniu dlhšiemu ako 2 týždne, pred podaním infúzie je potrebné pacienta opätovne preliečiť lymfodeplečnou chemoterapiou (pozri časť 4.4).

Premedikácia

Odporúča sa premedikácia paracetamolom a difenhydramínom (25-50 mg, intravenózne alebo perorálne) alebo iným H1-antihistaminikom podaná 30 až 60 minút pred infúznym podávaním Breyanzi na zníženie výskytu novej reakcie na infúziu.

Je potrebné vyhnúť sa profylaktickému použitiu systémových kortikosteroidov, pretože ich použitie môže ovplyvniť aktivitu Breyanzi (pozri časť 4.4).

Monitorovanie po podaní infúzie

- Pacientov je potrebné skontrolovať 2–3-krát počas prvého týždňa po podaní infúzie, či sa u nich nevyskytli prejavy a príznaky možného CRS, neurologických udalostí a iných toxicít. Lekári majú zvážiť hospitalizáciu pri prvých prejavoch a príznakoch CRS a/alebo neurologických udalostí.
- Frekvencia sledovania po prvom týždni sa má určiť podľa uváženia lekára a kontroly majú pokračovať minimálne 4 týždne po podaní infúzie.
- Pacientov je potrebné poučiť, aby zostali v blízkosti kvalifikovaného liečebného centra minimálne 4 týždne po podaní infúzie.

Osobitné populácie

Pacienti s infekciou spôsobenou vírusom ľudskej imunodeficiencie (HIV), vírusom hepatitídy B (HBV) a vírusom hepatitídy C (HCV)

Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti u pacientov s aktívnou infekciou HIV, HBV alebo HCV.

Pred odberom buniek na výrobu sa musí vykonať skríning zameraný na HIV, aktívnu infekciu HBV a aktívnu infekciu HCV. Materiál pochádzajúci z leukaferézy od pacientov s aktívnou infekciou HIV alebo HCV nebude na výrobu akceptovaný (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu $\leq 30 \text{ ml/min}$) nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti.

Starší ľudia

U pacientov vo veku nad 65 rokov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Breyanzi u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené.

Spôsob podávania

Breyanzi je iba na intravenózne použitie.

Príprava Breyanzi

Pred rozmrazením injekčných liekoviek sa musí potvrdiť, že sa totožnosť pacienta zhoduje s jedinečnými identifikačnými údajmi pacienta uvedenými na obale zásielky, na vonkajšej škatuli a v certifikáte o uvoľnení na infúziu (RfIC). Celkový počet injekčných liekoviek, ktoré sa majú podať, sa tiež musí potvrdiť s informáciami špecifickými pre pacienta uvedenými na štítku certifikátu o uvoľnení na infúziu (RfIC) (pozri časť 4.4). V prípade akýchkoľvek nezrovnalostí medzi štítkami a identifikačnými údajmi pacienta sa musí okamžite kontaktovať daná spoločnosť.

Podávanie

- NEpoužívajte leukodeplečný filter.
- Zabezpečte, aby pred podaním infúzie a počas obdobia zotavovania sa boli k dispozícii tocilizumab alebo vhodné alternatívy pre výnimočné prípady, keď tocilizumab nie je k dispozícii z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky a vybavenie na naliehavé situácie.
- Potvrďte, že sa totožnosť pacienta zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta na štítku injekčnej striekačky dodanom na príslušnom certifikáte o uvoľnení na infúziu (RfIC).
- Po natiahnutí zložiek Breyanzi do injekčných striekačiek vykonajte podanie najskôr ako je to možné. Celkový čas medzi vybratím z mraziacej skladovacej jednotky a podaním pacientovi nemá presiahnuť 2 hodiny.

Podrobné pokyny týkajúce sa prípravy, podania, opatrení v prípade náhodného vystavenia sa lieku a likvidácie Breyanzi, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Musia sa zohľadniť kontraindikácie lymfodeplečnej chemoterapie.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Musia sa uplatniť požiadavky na (do)sledovateľnosť bunkových liekov na inovatívnu liečbu. Na zaistenie (do)sledovateľnosti sa názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta musia uchovávať po dobu 30 rokov od dátumu expirácie lieku.

Autológne použitie

Breyanzi je určený iba na autológne použitie a za žiadnych okolností sa nesmie podávať iným pacientom. Breyanzi sa nesmie podať, ak informácie na obale lieku a v certifikáte o uvoľnení na infúziu (RfIC) nezodpovedajú totožnosti pacienta.

Dôvody na oddialenie liečby

Z dôvodu rizík súvisiacich s liečbou Breyanzi sa má podávanie infúzie oddialiť, ak sa u pacienta vyskytne niektorý z nasledovných stavov:

- Nevyriešené závažné nežiaduce udalosti (hlavne pľúcne udalosti, srdcové udalosti alebo hypotenzia) vrátane udalostí po predchádzajúcich chemoterapiách.
- Aktívne nekontrolované infekcie alebo zápalové ochorenia.
- Aktívna reakcia štepú proti príjemcovi (*graft-versus-host disease*, GVHD).

V prípade oddialenia podania infúzie Breyanzi, pozri časť 4.2.

Darcovstvo krvi, orgánov, tkanív a buniek

Pacienti liečení Breyanzi nesmú darovať krv, orgány, tkanivá, a bunky na transplantáciu.

Lymfóm centrálného nervového systému (CNS)

K dispozícii nie sú žiadne skúsenosti s používaním Breyanzi u pacientov s primárnym lymfómom CNS. K dispozícii sú obmedzené klinické skúsenosti s používaním Breyanzi pri sekundárnom lymfóme CNS (pozri časť 5.1).

Predchádzajúca liečba liekmi zameranými proti CD19

U pacientov s predchádzajúcou expozíciou terapii zameranej proti CD19 sú k dispozícii iba obmedzené klinické skúsenosti s Breyanzi (pozri časť 5.1). Klinické údaje o CD19-negatívnych pacientoch liečených Breyanzi sú obmedzené. Je možné, že u pacientov s imunohistochemicky stanovenou CD19-negativitou stále dochádza k expresii CD19. Je potrebné zvážiť potenciálne riziká a prínosy spojené s liečbou CD19-negatívnych pacientov liekom Breyanzi.

Syndróm uvoľňovania cytokínov

Po infúznom podaní Breyanzi sa môže vyskytnúť CRS vrátane fatálnych alebo život ohrozujúcich reakcií. U pacientov, ktorí podstúpili jednu predchádzajúcu líniu liečby kvôli veľkobunkovému lymfómu z B-buniek (LBCL), bol medián času nástupu 4 dni (rozmedzie: 1 až 63 dní, s hornou hranicou z dôvodu nástupu CRS bez horúčky, hlásené u jedného pacienta). U pacientov, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich línií liečby kvôli LBCL, bol medián času nástupu 4 dni (rozmedzie: 1 až 14 dní). U menej ako polovice zo všetkých pacientov liečených Breyanzi sa vyskytol určitý stupeň CRS (pozri časť 4.8).

V klinických štúdiách sa vysoká nádorová záťaž pred infúziou Breyanzi spájala s vyšším výskytom CRS.

Na liečbu CRS po podaní infúzie Breyanzi sa použil tocilizumab a/alebo kortikosteroidy (pozri časť 4.8).

Monitorovanie a liečba CRS

CRS je potrebné identifikovať na základe klinických prejavov. U pacientov sa majú vyšetriť a liečiť iné príčiny horúčky, hypoxie a hypotenzie.

Pred infúznym podaním Breyanzi musí byť na pracovisku k dispozícii aspoň jedna dávka tocilizumabu na pacienta. Liečebné centrum má mať k dispozícii ďalšiu dávku tocilizumabu v priebehu 8 hodín po podaní každej predchádzajúcej dávky. Vo výnimočnom prípade, keď tocilizumab nie je k dispozícii z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, musia byť pred infúziou k dispozícii vhodné alternatívne prostriedky na liečbu CRS namiesto tocilizumabu. Pacienti majú byť v kvalifikovanom liečebnom centre sledovaní 2 až 3-krát počas prvého týždňa po infúznom podaní Breyanzi s ohľadom na prípadný výskyt prejavov a príznakov CRS. Frekvencia sledovania po prvom týždni sa má riadiť podľa uváženia lekára a kontroly majú

pokračovať najmenej 4 týždne po podaní infúzie. Pacienti majú byť poučení, aby v prípade, ak sa kedykoľvek vyskytnú prejavy alebo príznaky CRS, ihneď vyhľadali lekársku pomoc a boli okamžite liečení.

Pri prvom prejave CRS sa má začať liečba s podpornou starostlivosťou, tocilizumabom alebo tocilizumabom a kortikosteroidmi, ako je uvedené v tabuľke 1. Po podaní tocilizumabu a kortikosteroidov expanzia Breyanzi pokračuje (pozri časť 5.2).

Pacienti, u ktorých sa vyskytne CRS, majú byť dôkladne monitorovaní s ohľadom na funkcie srdca a orgánov až do ústupu príznakov. V prípade závažného alebo život ohrozujúceho CRS sa má zväziť monitorovanie na jednotke intenzívnej starostlivosti a podporná liečba.

U pacientov so závažným alebo nereagujúcim CRS sa má zväziť či nedošlo k hemofagocytovej lymfohistiocytóze/syndrómu aktivácie makrofágov (*haemophagocytic lymphohistiocytosis/macrophage activation syndrome*, HLH/MAS). Má sa podať liečba HLH/MAH v súlade so smernicami zdravotníckeho zariadenia.

Ak existuje podozrenie na súbežnú neurologickú toxicitu počas CRS, podajte:

- Kortikosteroidy podľa agresívnejšej intervencie na základe stupňov CRS a neurologickej toxicity v tabuľke 1 a 2.
- Tocilizumab podľa stupňa CRS v tabuľke 1.
- Antikonvulzíva podľa stupňa neurologickej toxicity v tabuľke 2.

Tabuľka 1: Pokyny na určenie stupňa CRS a jeho liečby

Stupeň CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidy ^b
1. stupeň Horúčka	Ak uplynulo 72 hodín alebo dlhší čas po podaní infúzie, podajte symptomatickú liečbu. Ak uplynulo menej ako 72 hodín po podaní infúzie, zvážte podanie tocilizumabu v dávke 8 mg/kg i.v. počas 1 hodiny (neprekračujte dávku 800 mg).	Ak uplynulo 72 hodín alebo dlhší čas po podaní infúzie, podajte symptomatickú liečbu. Ak uplynulo menej ako 72 hodín po podaní infúzie, zvážte podanie dexametazónu v dávke 10 mg i.v. každých 24 hodín.
2. stupeň Príznaky si vyžadujú stredne závažný zásah a reagujú na tento zásah. Horúčka, potreba kyslíka nižšia ako 40 % podielu vdychovaného kyslíka (<i>fraction of inspired oxygen</i> , FiO ₂) alebo hypotenzia reagujúca na tekutiny alebo nízku dávku jedného vazopresora alebo orgánová toxicita 2. stupňa.	Podajte tocilizumab v dávke 8 mg/kg i.v. počas 1 hodiny (neprekračujte dávku 800 mg).	Ak uplynulo 72 hodín alebo dlhší čas po podaní infúzie, zvážte podanie dexametazónu v dávke 10 mg i.v. každých 12-24 hodín. Ak uplynulo menej ako 72 hodín po podaní infúzie, podajte dexametazón v dávke 10 mg i.v. každých 12-24 hodín.
	Ak nedôjde k zlepšeniu do 24 hodín alebo dôjde k rýchlej progresii, zopakujte podanie tocilizumabu a zvýšte dávku a frekvenciu podávania dexametazónu (10-20 mg i.v. každých 6 až 12 hodín). Ak nedôjde k zlepšeniu alebo pretrváva rýchla progresia, podajte najvyššiu dávku dexametazónu a v prípade potreby prejdite na vysokú dávku metylprednizolónu 2 mg/kg. Po 2 dávkach tocilizumabu zvážte podanie alternatívnych imunosupresív. Neprekračujte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodín alebo celkovo 4 dávky.	

Stupeň CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidy ^b
3. stupeň Príznaky si vyžadujú agresívny zásah a reagujú na tento zásah. Horúčka, potreba kyslíka vyššia ako alebo zodpovedajúca 40 % FiO ₂ alebo hypotenzia vyžadujúca si vysokú dávku alebo opakované podávanie vazopresorov alebo orgánová toxicita 3. stupňa alebo transaminitída 4. stupňa.	Ako pri 2. stupni	Podávajte dexametazón v dávke 10 mg i.v. každých 12 hodín.
	Ak nedôjde k zlepšeniu do 24 hodín alebo v prípade rýchlej progresie CRS, zvýšte dávku tocilizumabu a použite kortikosteroidy ako pri 2. stupni.	
4. stupeň Život ohrozujúce príznaky. Potreba podpornej ventilácie alebo kontinuálnej venovenózne hemodialýzy (<i>continuous veno-venous haemodialysis</i> , CVVHD) alebo orgánová toxicita 4. stupňa (okrem transaminitídy).	Ako pri 2. stupni.	Podávajte dexametazón v dávke 20 mg i.v. každých 6 hodín.
	Ak nedôjde k zlepšeniu do 24 hodín alebo v prípade rýchlej progresie CRS, zvýšte dávku tocilizumabu a použite kortikosteroidy ako pri 2. stupni.	

^a Lee a kol., 2014.

^b Ak sa začne liečba kortikosteroidmi, pokračujte s najmenej 3 dávkami až do úplného odznenia príznakov a zvažte postupné znižovanie dávok kortikosteroidov.

Neurologické nežiaduce reakcie

Po liečbe Breyanzi sa vyskytli neurologické toxicity vrátane syndrómu neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), ktoré môžu byť fatálne alebo život ohrozujúce vrátane výskytu súbežne s CRS, po ustúpení CRS alebo bez prítomnosti CRS. U pacientov, ktorí podstúpili jednu predchádzajúcu líniu liečby kvôli LBCL, bol medián času nástupu prvej udalosti 8 dní (rozmedzie: 1 až 63 dní) a u pacientov, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich línií liečby kvôli LBCL, bol medián času nástupu prvej udalosti 9 dní (rozmedzie: 1 až 66 dní). Medzi najčastejšie neurologické príznaky patrila encefalopatia, tras, afázia, delírium, závrat a bolesť hlavy (pozri časť 4.8).

Monitorovanie a liečba neurologických toxicít

Pacienti majú byť v kvalifikovanom liečebnom centre sledovaní 2 až 3-krát počas prvého týždňa po podaní infúzie s ohľadom na výskyt prejavov a príznaky neurologických toxicít. Frekvencia sledovania po prvom týždni sa má riadiť podľa uváženia lekára a kontroly majú pokračovať najmenej 4 týždne po podaní infúzie. Pacienti majú byť poučení, aby v prípade, ak sa kedykoľvek vyskytnú prejavy alebo príznaky CRS, ihneď vyhľadali lekársku pomoc a boli okamžite liečení.

Ak je podozrenie na neurologickú toxicitu, má sa liečiť podľa odporúčaní v tabuľke 2. Je potrebné vylúčiť iné príčiny neurologických príznakov vrátane vaskulárnych príhod. V prípade závažných alebo život ohrozujúcich neurologických toxicít sa má poskytnúť podporná liečba na úrovni jednotky intenzívnej starostlivosti.

Ak je počas neurologickej toxicity podozrenie na súbežný CRS, podajte:

- Kortikosteroidy podľa agresívnejšej intervencie na základe stupňov CRS a neurologickej toxicity v tabuľke 1 a 2.
- Tocilizumab podľa stupňa CRS v tabuľke 1.
- Antikonvulzíva podľa stupňa neurologickej toxicity v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Stupne neurologickej toxicity (NT) / vrátane ICANS a odporúčania liečby

Stupeň neurologickej toxicity vrátane prítomných symptómov ^a	Kortikosteroidy a antikonvulzíva
---	----------------------------------

Stupeň neurologickej toxicity vrátane prítomných symptómov ^a	Kortikosteroidy a antikonvulzíva
1. stupeň* Mierna alebo asymptomatická. alebo ICE skóre 7 – 9^b alebo potlačená úroveň vedomia^c: spontánne prebúdzanie.	Začnite s antikonvulzívami bez sedatívneho účinku (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Ak uplynulo 72 hodín alebo dlhší čas po podaní infúzie, pacienta pozorujte. Ak uplynulo menej ako 72 hodín po podaní infúzie, podávajte dexametazón v dávke 10 mg i.v. každých 12 až 24 hodín počas 2-3 dní.
2. stupeň* Stredne závažná. alebo ICE skóre 3 – 6^b alebo potlačená úroveň vedomia^c: prebúdzanie sa na hlas.	Začnite s antikonvulzívami bez sedatívneho účinku (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Dexametazón v dávke 10 mg i.v. každých 12 hodín počas 2-3 dní alebo dlhšie pri pretrvávajúcich príznakoch. Zvážte postupné znižovanie dávky pri celkovej expozícii kortikosteroidu dlhšej ako 3 dni. Ak nedôjde k zlepšeniu po 24 hodinách alebo ak dôjde k zhoršeniu neurologickej toxicity, zvýšte dávku dexametazónu a/alebo frekvenciu podávania až na maximálne 20 mg i.v. každých 6 hodín. Ak nedôjde k zlepšeniu po ďalších 24 hodinách, príznaky rýchlo progredujú alebo vzniknú život ohrozujúce komplikácie, podajte metylprednizolón (úvodnú dávku 2 mg/kg, s následnými dávkami 2 mg/kg podávanými 4-krát denne; postupne znižujte počas 7 dní).
3. stupeň* Závažná alebo medicínsky významná, no nie bezprostredne život ohrozujúca; hospitalizácia alebo jej predĺženie; spôsobujúca postihnutie. alebo ICE skóre 0 – 2^b <i>ak je ICE skóre 0, no pacient je v bdelom stave (napr. bdelý s celkovou afáziou) a schopný vykonať hodnotenie.</i> alebo potlačená úroveň vedomia^c: prebúdzanie sa len na hmatové podnety, alebo záchvaty^c, buď: • akýkoľvek klinický záchvat, fokálny alebo generalizovaný, ktorý rýchlo ustúpi, alebo • nekonvulzívne záchvaty na EEG, ktoré ustúpia po zásahu, alebo zvýšené ICP^c: fokálny/lokálny edém na neurozobrazení.	Začnite s antikonvulzívami bez sedatívneho účinku (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Dexametazón v dávkach 10 až 20 mg i.v. každých 8 až 12 hodín. Kortikosteroidy sa neodporúčajú pri ojedinelých bolestiach hlavy 3. stupňa. Ak nedôjde k zlepšeniu po 24 hodinách alebo ak dôjde k zhoršeniu neurologickej toxicity, zvýšte dávku metylprednizolónu (dávka a frekvencia ako pri 2. stupni). Pri podozrení na edém mozgu zvážte hyperventiláciu a hyperosmolárnu liečbu. Podajte vysokú dávku metylprednizolónu (1-2 g, v prípade potreby opakujte každých 24 hodín; znižujte podľa klinickej indikácie) a cyklofosamid v dávke 1,5 g/m².

Stupeň neurologickej toxicity vrátane prítomných symptómov ^a	Kortikosteroidy a antikonvulzíva
4. stupeň* Život ohrozujúca. alebo ICE skóre ^b 0 alebo potlačená úroveň vedomia ^c bud': - pacienta nie je možné prebudiť alebo sú na prebudenie potrebné intenzívne alebo opakované hmatové podnety, alebo - stupor alebo kóma, alebo záchvaty ^c , bud': - život ohrozujúci dlhotrvajúci záchvat (> 5 min), alebo - opakované klinické alebo elektrické záchvaty bez toho, aby medzi záchvatmi došlo k návratu do východiskového stavu, alebo motorické nálezy ^c : - hlboká fokálna motorická slabosť, ako je hemiparéza alebo paraparéza, alebo zvýšené ICP/edém mozgu ^c so symptómami, ako sú: - difúzny edém mozgu na neurozobrazení, alebo - decerebrálna alebo dekortikálna poloha, alebo - paréza VI. kraniálneho nervu, alebo - papilloedém, alebo - Cushingova triáda.	Začnite s antikonvulzívami bez sedatívneho účinku (napr. levetiracetam) na profylaxiu záchvatov. Dexametazón v dávke 20 mg i.v. každých 6 hodín. Ak nedôjde k zlepšeniu po 24 hodinách alebo ak dôjde k zhoršeniu neurologickej toxicity, zvýšte dávku metylprednizolónu (dávka a frekvencia ako pri 2. stupni). Pri podozrení na edém mozgu zvážte hyperventiláciu a hyperosmolárnu liečbu. Podajte vysokú dávku metylprednizolónu (1-2 g, v prípade potreby opakujte každých 24 hodín; znižujte podľa klinickej indikácie) a cyklofosamid v dávke 1,5 g/m ² .

EEG = elektroencefalogram; ICE = encefalopatia spojená s imunitnými efektorovými bunkami; ICP = intrakraniálny tlak

* Určenie stupňa podľa NCI CTCAE alebo ASTCT/ICANS

^a Liečba sa určuje podľa najzávažnejšej udalosti, ktorú nemožno pripísať žiadnej inej príčine.

^b Ak je pacient v bdelom stave a schopný vykonať hodnotenie ICE, posúďte: orientáciu (orientuje sa v tom, ktorý je rok, mesiac, v ktorom je mesto, nemocnica = 4 body); pomenovanie (pomenuje 3 predmety, napr. ukáže na hodiny, pero, gombík = 3 body); plnenie príkazov (napr. „ukážte 2 prsty“ alebo „zatvorte oči a vyplazte jazyk“ = 1 bod); písanie (schopnosť napísať štandardnú vetu = 1 bod) a pozornosť (odpočítavajte po desiatkach od sto = 1 bod). Ak pacient nereaguje a nie je schopný vykonať hodnotenie ICE (stupeň 4 ICANS) = 0 bodov.

^c Nemožno pripísať žiadnej inej príčine.

Infekcie a febrilná neutropénia

Breyanzi sa nemá podávať pacientom s klinicky významnou aktívnou infekciou alebo zápalovým ochorením. Po podaní tohto lieku sa u pacientov vyskytli závažné infekcie vrátane život ohrozujúcich alebo smrteľných infekcií (pozri časť 4.8). Pred podaním a po podaní majú byť pacienti monitorovaní s ohľadom na výskyt prejavov a príznakov infekcie a podľa toho ich treba liečiť. Profylaktické antibiotiká sa majú podávať v súlade so štandardnými smernicami zdravotníckeho zariadenia.

U pacientov sa po liečbe Breyanzi pozorovala febrilná neutropénia (pozri časť 4.8), ktorá sa môže vyskytnúť súbežne so CRS. V prípade výskytu febrilnej neutropénie sa má posúdiť infekcia a liečiť širokospektrálnymi antibiotikami, tekutinami a inou podpornou liečbou podľa zdravotnej indikácie.

U pacientov liečených liekom Breyanzi môže byť zvýšené riziko závažných/fatálnych infekcií COVID-19. Pacienti majú byť poučení o dôležitosti preventívnych opatrení.

Reaktivácia vírusov

U pacientov s oslabeným imunitným systémom sa môže objaviť reaktivácia vírusov (napr. HBV, ľudský herpesvírus 6 [HHV-6]).

Prejavy reaktivácie vírusov môžu skomplikovať a oddialiť stanovenie diagnózy a vhodnú liečbu nežiaducich udalostí súvisiacich s CAR T bunkami. Na odlíšenie týchto prejavov od nežiaducich udalostí súvisiacich s CAR T bunkami sa majú vykonať vhodné diagnostické vyšetrenia.

Reaktivácia HBV, v niektorých prípadoch vedúca k fulminantnej hepatitíde, zlyhaniu pečene a úmrtiu, sa môže vyskytnúť u pacientov liečených liekmi zacielenými proti B bunkám. U pacientov s predchádzajúcou infekciou HBV v anamnéze sa počas a po liečbe Breyanzi odporúča profylaktická antivírusová supresívna liečba na prevenciu reaktivácie infekcie HBV (pozri časť 5.1).

Sérologické testovanie

Skríning na infekciu HBV, HCV a HIV sa má vykonať pred odberom buniek na výrobu (pozri časť 4.2).

Dlhotrvalé cytopénie

Po lymfodeplečnej chemoterapii a po podaní Breyanzi sa u pacientov môžu objaviť cytopénie pretrvávajúce niekoľkých týždňov (pozri časť 4.8). Pred a po podaní Breyanzi sa má monitorovať krvný obraz. Dlhotrvalé cytopénie sa majú liečiť v súlade s klinickými smernicami.

Hypogamaglobulinémia

U pacientov liečených Breyanzi sa môže vyskytnúť aplázia B buniek vedúca k hypogamaglobulinémii. Hypogamaglobulinémia sa u pacientov liečených Breyanzi pozorovala veľmi často (pozri časť 4.8). Po liečbe sa majú monitorovať hladiny imunoglobulínu a majú sa liečiť v súlade s klinickými smernicami vrátane preventívnych opatrení proti infekciám, profylaxie antibiotikami a/alebo náhrady imunoglobulínu.

Sekundárne malignity vrátane malignít T-bunkového pôvodu

U pacientov liečených Breyanzi sa môžu vyvinúť sekundárne malignity. Po liečbe hematologických malignít CAR T-bunkovou liečbou zacielenou proti BCMA alebo CD19, vrátane lieku Breyanzi, boli hlásené T-bunkové malignity. T-bunkové malignity, vrátane CAR-pozitívnych malignít boli hlásené v priebehu niekoľkých týždňov až niekoľkých rokov po podaní priamej CAR T-bunkovej liečby zacielenej proti CD19 alebo BCMA. Vyskytli sa smrteľné prípady. Pacienti majú byť po celý život monitorovaní s ohľadom na výskyt sekundárnych malignít. V prípade výskytu sekundárnej malignity T buniek je potrebné kontaktovať spoločnosť na získanie pokynov týkajúcich sa odberu vzoriek nádoru na testovanie.

Syndróm rozpadu nádoru (*tumour lysis syndrome*, TLS)

U pacientov liečených CAR T liečbami sa môže vyskytnúť TLS. Na minimalizáciu rizika TLS majú pacienti so zvýšenou hodnotou kyseliny močovej alebo vysokou nádorovou záťažou pred infúziou Breyanzi dostávať alopurinol alebo alternatívnu profylaxiu. Prejavy a príznaky TLS sa majú sledovať a liečiť v súlade s klinickými smernicami.

Reakcie z precitlivenosti

Pri infúznom podávaní Breyanzi sa môžu vyskytnúť alergické reakcie. Závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie môžu byť spôsobené dimetylsulfoxidom.

Prenos infekčného agensu

Hoci sa Breyanzi testuje na sterilitu a mykoplazmu, existuje riziko prenosu infekčných agensov. Zdravotnícki pracovníci, ktorí podávajú Breyanzi, musia preto po liečbe sledovať, či sa u pacientov nevyskytnú prejavy a symptómy infekcií, a v prípade potreby začať vhodnú liečbu.

Interferencia s virologickým testovaním

Vzhľadom na obmedzené a krátke úseky rovnakých genetických informácií medzi lentivírusovým vektorom používaným na prípravu Breyanzi a HIV, môžu niektoré testy zamerané na nukleové kyseliny HIV (*nucleic acid tests*, NAT) poskytnúť falošne pozitívny výsledok.

Predchádzajúca transplantácia kmeňových buniek (GVHD)

U pacientov, ktorí podstúpili alogénnu transplantáciu kmeňových buniek a ktorí majú aktívnu akútnu alebo chronickú GVHD, sa neodporúča podávať liečbu z dôvodu možného rizika, že Breyanzi vyvolá zhoršenie GVHD.

Dlhodobé sledovanie

Očakáva sa, že pacienti budú zaradení do registra a budú v rámci neho sledovaní, na lepšie porozumenie dlhodobej bezpečnosti a účinnosti Breyanzi.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 12,5 mg sodíka v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Tento liek obsahuje 0,2 mmol (alebo 6,5 mg) draslíka v každej injekčnej liekovke. Musí sa vziať do úvahy u pacientov so zníženou funkciou obličiek alebo u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie u ľudí.

Monoklonálne protilátky namierené proti receptoru epidermálneho rastového faktoru (anti-EGFR mabs)

Dlhodobé pretrvávajúce CAR T buniek môže byť ovplyvnené následným použitím liečiv zo skupiny anti-EGFR mabs, o klinickom použití anti-EGFR mabs u pacientov liečených Breyanzi je však k dispozícii len málo informácií.

Živé očkovacie látky

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými očkovacími látkami počas liečby liekom Breyanzi alebo po nej sa neskúmala. Ako preventívne opatrenie sa neodporúča očkovať živými očkovacími látkami minimálne 6 týždňov pred začatím lymfodeplečnej chemoterapie, počas liečby liekom Breyanzi a do zotavenia imunity po liečbe.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Pred začatím liečby liekom Breyanzi sa má u žien vo fertilnom veku preveriť prípadná gravidita pomocou tehotenského testu.

Informácie o potrebe účinnej antikoncepcie u pacientov, ktorí dostávajú lymfodeplečnú chemoterapiu si pozrite v informáciách o lieku s obsahom fludarabínu a cyklofosfamidu.

K dispozícii nie sú dostatočné údaje o expozícii, ktoré by poskytli odporúčanie týkajúce sa dĺžky používania antikoncepcie po liečbe liekom Breyanzi.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití lizokabtagén-maraleucelu u gravidných žien. Na zvieratách sa nevykonali žiadne reprodukčné štúdie a štúdie vývinovej toxicity, ktoré by zhodnotili, či môže spôsobiť poškodenie plodu pri podávaní gravidným ženám (pozri časť 5.3).

Nie je známe, či lizokabtagén-maraleucel môže prechádzať do plodu. Na základe mechanizmu účinku, ak transdukované bunky prejdú placentou, môžu spôsobiť toxicitu plodu vrátane B bunkovej lymfocytopenie. Preto sa Breyanzi neodporúča používať u žien, ktoré sú tehotné alebo u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Gravidné ženy majú byť poučené o možných rizikách pre plod. Gravidita po liečbe liekom Breyanzi sa má prekonzultovať s ošetrovateľom.

U novorodencov liečených matiek sa má zvážiť zhodnotenie hladín imunoglobulínu a B buniek.

Dojčenie

Nie je známe, či sa lizokabtagén-maraleucel vylučuje do ľudského mlieka alebo či prechádza do dojčeného dieťaťa. Ženy, ktoré dojčia, majú byť poučené o možnom riziku pre dojčené dieťa.

Fertilita

K dispozícii nie sú žiadne údaje o účinku lizokabtagén-maraleucelu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Breyanzi môže mať veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Vzhľadom na možný výskyt neurologických udalostí vrátane zmeneného duševného stavu alebo záchvatov pri podávaní lieku Breyanzi sa pacienti, ktorí dostávajú Breyanzi, majú vyhýbať vedeniu vozidiel alebo obsluhovaniu ťažkých alebo potenciálne nebezpečných strojov počas minimálne 8 týždňov po podaní infúzie lieku Breyanzi.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Pacienti, ktorí podstúpili jednu predchádzajúcu líniu liečby kvôli LBCL

Nežiaduce reakcie opísané v tejto časti sa zistili u 177 pacientov, ktorí dostali infúziu Breyanzi v 3 súhrnných štúdiách TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] a TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohorta 2].

Najčastejšími nežiaducimi reakciami akéhokoľvek stupňa boli neutropénia (71 %), anémia (45 %), CRS (45 %) a trombocytopenia (43 %).

Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami boli CRS (12 %), neutropénia (3 %), bakteriálne infekčné ochorenia (3 %), infekcia nešpecifikovaným patogénom (3 %), trombocytopenia (2 %), febrilná neutropénia (2 %), pyrexia (2 %), afázia (2 %), bolesť hlavy (2 %), stav zmätenosti (2 %), pľúcna embólia (2 %), anémia (1 %), krvácanie do hornej časti gastrointestinálneho traktu (1 %), a tras (1 %).

K najčastejším nežiaducim reakciám 3. alebo vyššieho stupňa patrili neutropénia (68 %), trombocytopénia (33 %), anémia (31 %), lymfopénia (17 %), leukopénia (17 %), febrilná neutropénia (5 %) a bakteriálne infekcie (5 %).

Pacienti, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich línií liečby kvôli LBCL

Nežiaduce reakcie opísané v tejto časti sa zistili u 384 pacientov, ktorí dostali infúziu Breyanzi v 4 súhrnných štúdiách (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohorty 1, 3 a 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] a OUTREACH [017007]).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami akéhokoľvek stupňa boli neutropénia (68 %), anémia (45 %), CRS (38 %), únava (37 %) a trombocytopénia (36 %).

Najčastejšími závažnými nežiaducimi reakciami boli CRS (18 %), infekcia nešpecifikovaným patogénom (6 %), pyrexia (4 %), encefalopatia (4 %), febrilná neutropénia (4 %), neutropénia (3 %), trombocytopénia (3 %), afázia (3 %), bakteriálne infekcie (3 %), tras (3 %), stav zmätenosti (3 %), anémia 2 % a hypotenzia (2 %).

K najčastejším nežiaducim reakciám 3. alebo vyššieho stupňa patrili neutropénia (64 %), anémia (34 %), trombocytopénia (29 %), leukopénia (25 %), lymfopénia (9 %), infekcia nešpecifikovaným patogénom (8 %) a febrilná neutropénia (8 %).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Frekvencie nežiaducich reakcií sú založené na súhrnných údajoch zo 6 štúdií (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohorty 1, 2, 3 a 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] a OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003] a PILOT [017006]), s 561 dospelými pacientmi a z hlásení po uvedení na trh v rozmedzí dávky 44-120 x 10⁶ CAR-pozitívnych životaschopných T buniek s R/R LBCL definovaným ako DLBCL, HGBCL, PMBCL a FL3B, ktorí dostali dávku lizokabtagén-maraleucelu. Frekvencie nežiaducich reakcií z klinických štúdií sú založené na frekvencii udalostí zo všetkých príčin, kde časť udalostí súvisiacich s nežiaducou reakciou môže mať inú príčinu.

Hlásené nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie. Tieto reakcie sú zoradené podľa tried orgánových systémov MedDRA a podľa frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie identifikované pri lieku Breyanzi

Trieda orgánového systému (System Organ Class, SOC)	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy ^a	Veľmi časté	Infekcie nešpecifikovaným patogénom Infekčné bakteriálne ochorenia
	Časté	Infekčné vírusové ochorenia Infekčné mykotické ochorenia
Benígne a maligne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	Sekundárna malignita T-bunkového pôvodu
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Neutropénia Anémia Trombocytopénia Leukopénia Lymfopénia
	Časté	Febrilná neutropénia Hypofibrinogénia
	Menej časté	Pancytopenia

Trieda orgánového systému (System Organ Class, SOC)	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy imunitného systému	Veľmi časté	Syndróm uvoľňovania cytokínov Hypogamaglobulinémia
	Menej časté	Hemofagocytová lymfohistiocytóza
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hypofosfatémia
	Menej časté	Syndróm rozpadu nádoru
Psychické poruchy	Veľmi časté	Insomnia
	Časté	Delírium ^b Úzkosť
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy ^c Encefalopatia ^d Závrat ^e Tras ^f
	Časté	Afázia ^g Periférna neuropatia ^h Poruchy zraku ⁱ Ataxia ^j Porucha chuti ^k Mozočkový syndróm ^l Cerebrovaskulárna porucha ^m Záchvat ⁿ
	Menej časté	Paralýza tváre Edém mozgu
	Neznáme	Syndróm neurotoxicity spojenej s imunitnými efektorovými bunkami*
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi časté	Tachykardia
	Časté	Arytmia ^o
	Menej časté	Kardiomyopatia
Poruchy ciev	Veľmi časté	Hypotenzia
	Časté	Hypertenzia Trombóza ^p
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Kašeľ Dyspnoe ^q
	Časté	Pleurálna efúzia Hypoxia
	Menej časté	Pľúcny edém
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nevoľnosť Hnačka Zápcha Bolesť brucha Vracanie
	Časté	Gastrointestinálna hemorágia ^r
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Vyrážka
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Akútne poškodenie obličiek ^s
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava Pyrexia Edém ^s
	Časté	Zimnica
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté	Reakcia spojená s infúziou

* Udalosť nebola systematicky zozbieraná v klinických skúšaníach.

^a Infekcie a nákazy sú zoskupené podľa MedDRA názvu skupiny najvyššej úrovne

- ^b Delírium zahŕňa agitáciu, delírium, preludy, dezorientáciu, halucináciu, vizuálne halucinácie, podráždenosť, nepokoj
- ^c Bolesť hlavy zahŕňa bolesť hlavy, migrénu, migrénu s aurou, bolesť hlavy spojenú s prínosovými dutinami
- ^d Encefalopatia zahŕňa amnéziu, poruchu kognitívnej funkcie, stav zmätenosti, depersonalizáciu/poruchu odcudzenia, zníženie úroveň vedomia, poruchu pozornosti, encefalopatiu, plochú afektivitu, letargiu, leukoencefalopatiu, stratu vedomia, poruchu pamäti, poruchu duševného stavu, zmeny duševného stavu, paranoju, somnolenciu, stupor
- ^e K závratom patria závrat, posturálny závrat, presynkopa, synkopa
- ^f Tras zahŕňa esenciálny tras, intenzívny tras, pokojový tras, tras
- ^g Afázia zahŕňa afáziu, zmätenú reč, dysartriu, dysfóniu, pomalú reč
- ^h Periférna neuropatia zahŕňa hyperestéziu, demyelinizačnú polyneuropatiu, hypoestéziu, hyporeflexiu, periférnu neuropatiu, parestéziu, periférnu motorickú neuropatiu, periférnu senzorickú neuropatiu, stratu citlivosti
- ⁱ Poruchy zraku zahŕňajú slepotu, jednostrannú slepotu, zraková obrna, mydriázu, nystagmus, rozmazané videnie, výpadok zrakového poľa, zhoršenie videnia
- ^j Ataxia zahŕňa ataxiu, poruchu chôdze
- ^k Porucha chuti zahŕňa dysgeúziu, poruchu chuti
- ^l Mozočkový syndróm zahŕňa poruchu rovnováhy, mozočkovú dysdiadochokinézu, dyskinéziu, dysmetriu, poruchu koordinácie ruka-oko
- ^m Cerebrovaskulárna porucha zahŕňa mozgový infarkt, mozgovú žilovú trombózu, intrakraniálne krvácanie, tranzitnú ischemickú príhodu
- ⁿ Záchvat zahŕňa záchvat, epileptický stav
- ^o Arytmia zahŕňa arytmiu, atriálnu fibriláciu, kompletný atrioventrikulárny blok, atrioventrikulárny blok druhého stupňa, supraventrikulárnu tachykardiu, ventrikulárnu tachykardiu
- ^p Trombóza zahŕňa hlbokú žilovú trombózu, embóliu, žilovú embóliu, pľúcnu embóliu, trombózu, trombózu dutej žily, žilovú trombózu, trombózu končatinových žíl
- ^q Dyspnoe zahŕňa akútne respiračné zlyhanie, dyspnoe, namáhavé dyspnoe, respiračné zlyhanie
- ^r Gastrointestinálna hemorágia zahŕňa krvácanie do žalúdka, krvácanie z gastrického vredu, gastrointestinálnu hemorágiu, hematochéziu, krvácanie do dolnej časti gastrointestinálneho traktu, melénu, rektálne krvácanie, krvácanie z horného gastrointestinálneho traktu
- ^s Akútne zlyhanie obličiek zahŕňa akútne poškodenie obličiek, zvýšenú hladinu kreatinínu v krvi, zníženú mieru glomerulárnej filtrácie, obličkové zlyhanie, poruchu funkcie obličiek, poškodenie obličiek
- ^t Edém zahŕňa generalizovaný edém, lokalizovaný edém, edém, genitálny edém, periférny edém, periférny opuch, skrotálny edém, opuch.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Syndróm uvoľňovania cytokínov

U pacientov, ktorí podstúpili jednu predchádzajúcu líniu liečby LBCL sa CRS vyskytlo u 45 % pacientov, u 1 % z nich išlo o 3. stupeň CRS (bez fatálnych udalostí). Medián času nástupu bol 4 dni (rozmedzie: 1 až 63 dní, s hornou hranicou z dôvodu nástupu CRS, bez horúčky, hlásený u jedného pacienta) a medián trvania CRS bol 4 dni (rozmedzie: 1 až 16 dní).

Medzi najčastejšie prejavy CRS patrili pyrexia (44 %), hypotenzia (12 %), zimnica (5 %), hypoxia (5 %), tachykardia (4 %), bolesť hlavy (3 %) a únava (2 %).

V klinických štúdiách 42 zo 177 pacientov (24 %) dostalo tocilizumab a/alebo kortikosteroidy z dôvodu CRS po podaní infúzie Breyanzi. Osemnásť (10 %) pacientov dostalo iba tocilizumab, 24 (14 %) dostalo tocilizumab a kortikosteroidy a žiadny pacient nedostával iba kortikosteroidy.

U pacientov, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich línií liečby kvôli LBCL, sa CRS vyskytol u 38 % pacientov, u 2 % išlo o CRS 3. alebo 4. stupňa (závažný alebo život ohrozujúci). Fatálne udalosti sa nevyskytli. Medzi pacientmi, ktorí zomreli po liečbe liekom Breyanzi, mali 4 z nich v čase úmrtia prebiehajúci CRS. Medián času do nástupu bol 4 dni (rozmedzie: 1 až 14 dní) a medián trvania bol 5 dní (rozmedzie: 1 až 17 dní).

K najčastejším prejavom CRS patrili pyrexia (38 %), hypotenzia (18 %), tachykardia (13 %), zimnica (9 %) a hypoxia (8 %).

V klinických štúdiách sa 74 z 384 pacientov (19 %) liečilo tocilizumabom a/alebo kortikosteroidmi z dôvodu CRS po infúznom podaní Breyanzi. Tridsaťsedem (10 %) pacientov sa liečilo len tocilizumabom, 29 (8 %) sa liečilo tocilizumabom a kortikosteroidmi a 8 (2 %) sa liečili len kortikosteroidmi. Pokyny týkajúce sa monitorovania a liečby, pozri časť 4.4.

Neurologické nežiaduce reakcie

U pacientov, ktorí podstúpili jednu predchádzajúcu líniu liečby kvôli LBCL sa neurologické toxicity spojené s CAR T bunkami vyhodnotenú skúšajúcim vyskytli u 18 % pacientov liečených liekom Breyanzi vrátane 3. stupňa u 5 % pacientov (bez fatálnych udalostí). Medián času nástupu bol 8 dní (rozmedzie: 1 až 63 dní); 97 % neurologických toxicít sa vyskytlo v priebehu prvých 8 týždňov po podaní infúzie lieku Breyanzi. Medián trvania neurologických toxicít bol 6 dní (rozmedzie: 1 až 89 dní).

Medzi najčastejšie prejavy neurologickej toxicity patrili encefalopatia (10 %), tras (8 %), afázia (5 %), závrat (2 %) a bolesť hlavy (1 %).

U pacientov, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich línií liečby kvôli LBCL, sa neurologické toxicity súvisiace s CAR T bunkami vyhodnotenú skúšajúcim vyskytli u 26 % pacientov liečených Breyanzi vrátane 3. a 4. stupňa u 10 % pacientov (bez fatálnych udalostí). Medián času nástupu prvej udalosti bol 9 dní (rozmedzie: 1 až 66 dní); 99 % všetkých neurologických toxicít sa vyskytlo počas prvých 8 týždňov po infúznom podaní Breyanzi. Medián trvania neurologických toxicít bol 10 dní (rozmedzie: 1 až 84 dní).

K najčastejším neurologickým toxicitám patrili encefalopatia (18 %), tras (9 %), afázia (8 %), delírium (7 %), bolesť hlavy (4 %), ataxia (3 %) a závrat (3 %). U pacientov liečených Breyanzi sa vyskytli aj záchvaty (2 %) a mozgový edém (0,3 %). Pokyny týkajúce sa monitorovania a liečby neurologických toxicít, pozri časť 4.4.

V období po uvedení lieku na trh sa hlásili fatálne udalosti ICANS.

Febrilná neutropénia a infekcie

Febrilná neutropénia sa pozorovala u 7 % pacientov po liečbe Breyanzi, ktorí podstúpili jednu predchádzajúcu líniu liečby kvôli LBCL a u 9 % pacientov po liečbe Breyanzi, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich línií liečby.

U pacientov, ktorí podstúpili jednu predchádzajúcu líniu liečby kvôli LBCL sa vyskytli infekcie (všetky stupne) u 25 % pacientov. Infekcie 3. alebo vyššieho stupňa sa vyskytli u 10 % pacientov. Infekcie nešpecifikovaným patogénom 3. alebo vyššieho stupňa sa vyskytli u 3 % pacientov, bakteriálne infekcie sa vyskytli u 5 %, vírusové infekcie u 2 % a mykotické infekcie sa nevyskytli u žiadneho pacienta.

U pacientov, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich línií liečby kvôli LBCL, sa infekcie (všetky stupne) vyskytli u 38 % pacientov. Infekcie 3. alebo vyššieho stupňa sa vyskytli u 12 % pacientov. Infekcie 3. alebo vyššieho stupňa s nešpecifikovaným patogénom sa vyskytli u 8 % pacientov, bakteriálne infekcie sa vyskytli u 4 % pacientov, vírusové a mykotické infekcie sa vyskytli u 1 % pacientov.

Oportúnne infekcie (všetky stupne) sa pozorovali u 2 % zo 177 pacientov liečených liekom Breyanzi, ktorí podstúpili jednu predchádzajúcu líniu liečby kvôli LBCL, s výskytom oportúnnych infekcií 3. stupňa alebo vyššieho stupňa u 1 % pacientov. Oportúnne infekcie (všetky stupne) sa pozorovali u 3 % z 384 pacientov liečených Breyanzi, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich línií liečby kvôli LBCL, s výskytom oportúnnych infekcií 3. alebo vyššieho stupňa u 1 % pacientov.

Žiadne fatálne infekcie sa nehlásili u 177 pacientov liečených liekom Breyanzi, ktorí podstúpili jednu predchádzajúcu líniu liečby kvôli LBCL. Zo súhrnných štúdií s LBCL sa u 384 pacientov liečených Breyanzi, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich línií liečby kvôli LBCL, hlásili štyri prípady infekcie s úmrtím. Z nich 1 bol hlásený ako fatálna oportúnna infekcia. Pokyny týkajúce sa monitorovania a liečby, pozri časť 4.4.

Dlhotrvajúce cytopénie

U pacientov, ktorí podstúpili jednu predchádzajúcu líniu liečby kvôli LBCL, boli cytopénie 3. alebo vyššieho stupňa prítomné na 35. deň po podaní Breyanzi, vyskytli sa u 35 % pacientov a zahŕňali trombocytopéniu (28 %), neutropéniu (26 %) a anémiu (9 %).

Z celkového počtu 177 pacientov liečených v štúdiách TRANSFORM, PILOT a TRANSCEND WORLD (kohorta 2), u ktorých boli na 35. deň prítomné laboratórne nálezy trombocytopénie 3. – 4. stupňa (n = 50) alebo neutropénie 3. – 4. stupňa (n = 26) alebo anémie 3. – 4. stupňa (n = 15), u ktorých boli k dispozícii následné laboratórne výsledky týkajúce sa cytopénie, bol medián času (min, max) do ústupu (ústup cytopénie na 2. stupeň alebo menší) v počte dní nasledovný: trombocytopénia 31 dní (4; 309); neutropénia 31 dní (17; 339) a anémia 22 dní (4; 64).

U pacientov, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich línií liečby kvôli LBCL sa cytopénie 3. alebo vyššieho stupňa prítomné na 29. deň po podaní Breyanzi vyskytli u 38 % pacientov a zahŕňali trombocytopéniu (31 %), neutropéniu (21 %) a anémiu (7 %). Pokyny týkajúce sa monitorovania a liečby, pozri časť 4.4.

Z celkovo 384 pacientov liečených v štúdiách TRANSCEND, TRANSCEND WORLD (kohorta 1, 3 a 7), PLATFORM, a OUTREACH, u ktorých bol na 29. deň laboratórny nález trombocytopénie 3.-4. stupňa (n = 117) alebo neutropénie 3.-4. stupňa (n = 80) alebo anémie 3.-4. stupňa (n = 27) a u ktorých bol dostupný následný laboratórny výsledok cytopénie, bol medián času (min, max) ústupu (ústup cytopénie na 2. stupeň alebo menší) v dňoch nasledovný: trombocytopénia 30 dní (2; 329); neutropénia 29 dní (3; 337); a anémia 15 dní (3; 78).

Hypogamaglobulinémia

U pacientov, ktorí podstúpili jednu predchádzajúcu líniu liečby kvôli LBCL, sa nežiaduce udalosti hypogamaglobulinémie vyskytli u 7 % pacientov. U pacientov, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich línií liečby kvôli LBCL sa nežiaduce udalosti hypogamaglobulinémie vyskytli u 11 % pacientov. Pokyny týkajúce sa monitorovania a liečby, pozri časť 4.4.

Imunogenicita

Breyanzi má potenciál vyvolať tvorbu protilátok proti tomuto lieku. Humorálna imunogenicita sa pre Breyanzi hodnotila stanovením protilátok anti-CAR pred podaním a po ňom. U pacientov, ktorí podstúpili jednu predchádzajúcu líniu liečby (TRANSFORM, PILOT a TRANSCEND WORLD, kohorta 2), sa protilátky proti liečbe (*anti-therapeutic antibodies*, ATAs) prítomné pred liečbou zistili u 0,6 % (1/169) pacientov a ATA indukované liečbou sa zistili u 4 % (7/168) pacientov. V súhrnných štúdiách s pacientmi, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich línií liečby kvôli LBCL (TRANSCEND a TRANSCEND WORLD, kohorta 1 a 3), sa ATA prítomné pred liečbou zistili u 9 % (29/309) pacientov a liečbou indukované alebo liečbou posilnené ATA sa zistili u 16 % (48/304) pacientov. Súvislosť medzi stavom ATA a účinnosťou, bezpečnosťou alebo farmakokinetikou neumožňuje vykonať žiadne závery v dôsledku obmedzeného počtu pacientov s ATA.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

O predávkovaní liekom Breyanzi nie sú k dispozícii žiadne údaje z klinických štúdií.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antineoplastické látky, ATC kód: L01XL08

Mechanizmus účinku

Breyanzi je geneticky modifikovaná autológna bunková imunoterapia namierená proti CD19, podávaná v definovanom pomere na zníženie variability dávky CD8+ a CD4+ T buniek. CAR pozostáva z jednoreťazcového variabilného fragmentu (*single chain variable fragment*, scFv) odvodeného od myšacej monoklonálnej protilátky FMC63, IgG4 pántovej oblasti, transmembránovej domény CD28, kostimulačnej domény 4-1BB (CD137) a aktivačnej domény CD3 zeta. Na iniciáciu aktivácie T buniek a protinádorovú aktivitu je dôležitá signalizácia CD3 zeta, zatiaľ čo signalizácia 4-1BB (CD137) zvyšuje expanziu a perzistenciu lieku Breyanzi (pozri tiež časť 5.2).

Väzba CAR na CD19 exprimovaných na povrchu nádorových a normálnych B buniek indukuje aktiváciu a proliferáciu CAR T buniek, uvoľňovanie prozápalových cytokínov a cytotoxické usmrcovanie cieľových buniek.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

TRANSFORM

Účinnosť a bezpečnosť lieku Breyanzi sa porovnávali so štandardnou starostlivosťou (*standard of care*, SOC) vo fáze 3 randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdií s paralelnými skupinami TRANSFORM (BCM-003) s dospelými pacientmi s veľkobunkovým non-Hodgkinovým lymfómom z B-buniek, primárne refraktérnym na úvodnú liečbu alebo recidivujúcim v priebehu 12 mesiacov pri podávaní úvodnej liečby, ktorí boli kandidátmi na HSCT. SOC pozostávala zo záchrannej imunochemoterapie nasledovanej vysokými dávkami chemoterapie (*high dose chemotherapy*, HDCT) a autológnej HSCT. Do štúdie boli zaradení pacienti s difúznym veľkobunkovým lymfómom z B-buniek (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL) inak nešpecifikovaným (*not otherwise specified*, NOS), de novo alebo transformovaným indolentným NHL, lymfómom z B-buniek vysokého stupňa s MYC a BCL2 a/alebo BCL6 transformáciami s histológiou DLBCL (lymfómom s dvojitým/trojitým poškodením [DHL/THL]), primárnym mediastinálnym lymfómom z veľkých B-buniek, (*large B-cell lymphoma*, PMBCL), lymfómom z B-buniek bohatým na T-bunky/histiocyty (*T cell/histiocyte rich large B cell lymphoma*, THRBCL) alebo folikulárnym lymfómom stupňa 3B (*follicular lymphoma Grade 3B*, FL3B), podľa klasifikácie WHO z roku 2016. Do štúdie boli zaradení pacienti s výkonnostným stavom ECOG ≤ 1 a do štúdie BCM-003 mohli byť zaradení pacienti so sekundárnym lymfómom s postihnutím CNS, ak bol pomer prínosu/rizika u jednotlivého pacienta považovaný skúšajúcim za pozitívny.

Kritériá na zaradenie a vyradenie boli vybrané tak, aby zabezpečili primeranú funkciu orgánov a krvný obraz na HSCT. Do štúdie nemohli byť zaradení pacienti s klírensom kreatinínu menším ako 45 ml/min, s hladinou alanínaminotransferázy (ALT) > 5 -násobok hornej hranice normy (*upper limit of normal*, ULN) alebo ejekčnou frakciou ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) $< 40\%$ a absolútnym počtom neutrofilov (*absolut neutrophil count*, ANC) $< 1,0 \times 10^9$ buniek/l a krvných doštičiek $< 50 \times 10^9$ buniek/l v prípade absencie postihnutia kostnej drene.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na liečbu liekom Breyanzi alebo SOC. Randomizácia bola stratifikovaná podľa odpovede na prvú líniu liečby a sekundárneho medzinárodného prognostického indexu upraveného podľa veku (*secondary age adjusted international prognostic index*, SAAIPI) (0 až 1 oproti 2 až 3). Pacienti randomizovaní na liečbu liekom Breyanzi mali podstúpiť lymfodeplečnú chemoterapiu pozostávajúcu zo súbežne podávaného fludarabínu 30 mg/m²/deň a cyklofosfamidu 300 mg/m²/deň počas 3 dní a následne, po ukončení lymfodeplečnej chemoterapie dostali infúziu Breyanzi do 2 až 7 dní.

V skupine s liekom Breyanzi bolo medzi aferézou a začiatkom lymfodeplečnej chemoterapie umožnené podanie premostujúcej chemoterapie s 1 cyklom imunochemoterapie (t.j. rituximab, dexametazón, cytarabín a cisplatina [R-DHAP], rituximab, ifosfamid, karboplatina a etopozid [R-ICE] alebo rituximab, gemcitabín, dexametazón a cisplatina [R-GDP]). Všetci pacienti randomizovaní do skupiny SOC mali podstúpiť 3 cykly záchranej imunochemoterapie (t.j. R-DHAP, R-ICE alebo R-GDP). Pacienti, ktorí po 3 cykloch reagovali na liečbu (kompletná odpoveď [*complete response*, CR]) a parciálna odpoveď [*partial response*, PR]) mali podstúpiť HDCT a autológnu HSCT. Pacientom, ktorí podstupovali SOC liečbu, bola umožnená liečba liekom Breyanzi, ak u nich po 3 cykloch záchranej imunochemoterapie nedošlo k dosiahnutiu CR alebo PR alebo v akomkoľvek čase došlo k progresii ochorenia alebo ak bolo u pacienta potrebné kvôli pochybnostiam o účinnosti začať novú liečbu.

Z 92 pacientov randomizovaných na liečbu liekom Breyanzi 58 (63 %) podstúpilo onkologickú liečbu z dôvodu kontroly ochorenia (premostováciu liečbu), 89 (97 %) bol podaný liek Breyanzi a 1 (1 %) pacient bol liečený nevyhovujúcim liekom. Dvaja pacienti nedostali liek Breyanzi. Z týchto 2 (2 %) pacientov, 1 pacient (1 %) nedostal Breyanzi z dôvodu výrobnnej chyby a 1 (1 %) pacient stiahol súhlas pred začatím liečby. Medián dávky lieku Breyanzi bol $99,9 \times 10^6$ CAR-pozitívnych životaschopných T buniek (rozmedzie: $97 - 103 \times 10^6$ CAR-pozitívnych životaschopných T buniek).

Z 92 pacientov randomizovaných na SOC liečbu začalo liečbu 91 (99 %) pacientov. Jeden (1%) pacient stiahol súhlas pred začatím liečby. Štyridsaťtri (47 %) pacientov dokončilo imunochemoterapiu, liečbu pomocou HDCT a HSCT. Päťdesiatosem (63 %) pacientov pokračovalo po zlyhaní SOC liečby v liečbe liekom Breyanzi.

Analýzy účinnosti boli založené na analýze súboru ITT (n=184), ktorý bol definovaný ako všetci pacienti randomizovaní do liečenej skupiny.

Medián času od leukaferézy po dostupnosť lieku bol 26 dní (rozmedzie: 19 až 84 dní) a medián času od leukaferézy po infúziu bol 36 dní (rozmedzie: 25 až 91 dní).

V tabuľke 4 sú zhrnuté východiskové charakteristiky pacientov a ochorenia v klinickom skúšaní TRANSFORM.

Tabuľka 4: Východiskové demografické a k ochoreniu sa vzťahujúce charakteristiky pre TRANSFORM (analýza súboru s cieľom liečby (*intention-to-treat* [ITT]))

Charakteristiky	Breyanzi (N = 92)	SOC (N = 92)
Medián veku, roky (rozmedzie)	60,0 (20; 74)	58,0 (26; 75)
≥ 65 až < 75 rokov, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥ 75 rokov, n (%)	0	2 (2,2)
Pohlavie, n (%)		
Mužské	44 (47,8)	61 (66,3)
Ženské	48 (52,2)	31 (33,7)
Výkonnostný stav ECOG (pri skríningu)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38)
Histologický podtyp ochorenia, n (%)		
DLBCL, NOS	53 (57,6)	50 (54,3)
DLBCL transformovaný z indolentného lymfómu	7 (7,6)	8 (8,7)
Lymfóm z B buniek vysokého stupňa	22 (23,9)	21 (22,8)
PMBCL	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
Veľkobunkový lymfóm z B-buniek bohatý na T-bunky/histiocyty	1 (1,1)	4 (4,3)

Charakteristiky	Breyanzi (N = 92)	SOC (N = 92)
Chemorefraktérny ^a , n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Refraktérny ^b , n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Recidivujúci ^c , n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Potvrdené postihnutie CNS, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Nikdy nedosiahnutá CR po predchádzajúcich liečbach, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

^a Chemorefraktérny je definovaný ako prítomnosť stabilného ochorenia (*stable disease*, SD) alebo progresie ochorenia (*progressive disease*, PD) do posledného režimu obsahujúceho chemoterapiu

^b Stav bol refraktérny, ak sa u pacienta dosiahla SD, PD, PR alebo CR s recidívou pred 3 mesiacmi.

^c Stav bol recidivujúci ak sa u pacienta dosiahla CR s recidívou počas alebo po trvaní minimálne 3 mesiacov ale nie dlhšie ako 12 mesiacov.

Táto štúdia preukázala štatisticky významné zlepšenie v primárnom koncovom ukazovateli prežívania bez udalostí (*event free survival*, EFS) a v kľúčových sekundárnych koncových ukazovateľoch miery kompletnej odpovede (CR) a prežívania bez progresie (*progression-free survival*, PFS) u pacientov randomizovaných na liek Breyanzi v porovnaní so SOC. Účinnosť bola založená na EFS, ako bolo stanovené nezávislou posudkovou komisiou (*independent review committee*, IRC), ktorá používala kritériá Lugano z roku 2014. EFS bolo definované ako čas od randomizácie po úmrtie z akejkoľvek príčiny, kvôli progresii ochorenia, nedosiahnutiu CR alebo PR do 9. týždňa po randomizácii (po 3 cykloch záchranej imunochemoterapie a 5 týždňoch po podaní infúzie lieku Breyanzi) alebo začiatok novej antineoplastickej liečby z dôvodu pochybností o účinnosti, čokoľvek nastane ako prvé. Pri vopred určenej predbežnej analýze v čase 80 % podielu informácií, s mediánom trvania následného sledovania počas štúdie 6,2 mesiaca (rozmedzie 0,9 až 20 mesiacov) sa pri lieku Breyanzi v porovnaní so skupinou so SOC preukázalo štatisticky významné zlepšenie v EFS (HR = 0,349 [95 % CI: 0,229; 0,530] jednostranná p-hodnota < 0,0001). P-hodnota sa porovnávala s 0,012 pridelených alfa vo vopred určenej predbežnej analýze. Pri lieku Breyanzi v porovnaní so SOC sa preukázalo zlepšenie pri DLBCL (n=60, HR: 0,357 [95 % CI: 0,204; 0,625]) a HGBCL (n = 22, HR: 0,413 [95 % CI: 0,189; 0,904]).

Výsledky následnej primárnej analýzy (uvedené v tabuľke 5 a na obrázku 1) s mediánom trvania následného sledovania počas štúdie 17,5 mesiaca (rozmedzie 0,9 až 37 mesiacov) boli konzistentné s priebežnou analýzou.

Tabuľka 5: Štúdia TRANSFORM: Miera odpovede, prežívanie bez udalosti, prežívanie bez progresie u pacientov s recidivujúcim alebo refraktérnym LBCL (analýza súboru s cieľom liečby (ITT))

Výsledok ^a	Skupina s Breyanzi (N = 92)	Skupina so SOC (N = 92)
Prežívanie bez udalostí, (mesiace)		
Počet udalostí n, (%)	44 (47,8)	71 (77,2)
Medián [95 % CI] ^b	NR (9,5; NR)	2,4 (2,2; 4,9)
Miera rizika [95 % CI] ^c	0,356 [0,243; 0,522]	
Miera kompletných odpovedí		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
Dvojstranné [95 % CI]	[63,7; 82,5]	[33,2; 54,2]
Jednostranná p-hodnota ^{d,e}	< 0,0001	
Prežívanie bez progresie, (mesiace)		
Počet udalostí n, (%)	37 (40,2)	52 (56,5)
Medián [95 % CI] ^b	NR (12,6; NR)	6,2 (4,3; 8,6)
Miera rizika [95 % CI] ^c	0,400 [0,261; 0,615]	
Jednostranná p-hodnota ^{c,d}	< 0,0001	

Výsledok ^a	Skupina s Breyanzi (N = 92)	Skupina so SOC (N = 92)
Celkové prežívanie (OS), (mesiace)		
Počet udalostí n, (%)	28 (30,4)	38 (41,3)
Medián [95 % CI] ^b	NR (29,5; NR)	29,9 (17,9; NR)
Miera rizika [95 % CI] ^c	0,724 [0,443; 1,183]	

NR=nedosiahnuté; CI= interval spoľahlivosti.

^a Podľa kritérií Lugano, ako bolo zhodnotené IRC.

^b Kaplanov-Meierov odhad.

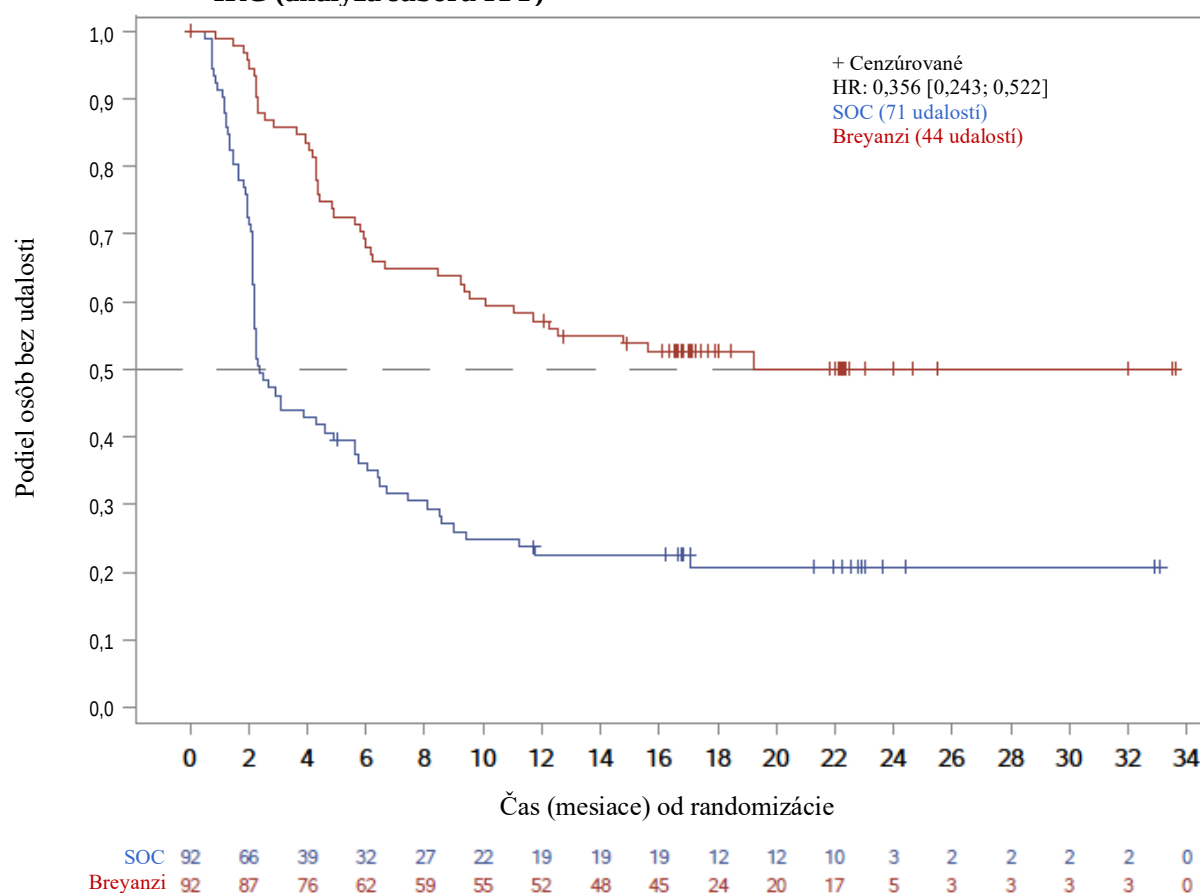
^c Podľa stratifikovaného Coxovho modelu proporcionálneho rizika.

^d p-hodnota sa porovnávala s 0,021 pridelených alfa v primárnej analýze.

^e Cochranov-Mantelov-Haenszelov test.

Z 92 pacientov v skupine s liekom Breyanzi dosiahlo odpoveď 80 (68 CR, 12 PR), s celkovou mierou odpovede 87 %.

Obrázok 1: Kaplanov-Meierov diagram prežívania bez udalostí na základe hodnotenia IRC (analýza súboru ITT)



HR: Miera rizika (stratifikované)

TRANSCEND

Účinnosť a bezpečnosť lieku Breyanzi sa hodnotili v otvorenej, multicentrickej, štúdiu s jednou skupinou TRANSCEND (017001) s pacientmi s recidivujúcim alebo refraktérnym (R/R) agresívnym B bunkovým non-Hodgkinovým lymfómom (*non-Hodgkin lymphoma*, NHL). Vhodní pacienti mali ≥ 18 rokov s R/R DLBCL bez ďalšej špecifikácie (*not otherwise specified*, NOS); na základe klasifikácie podľa WHO z roku 2008 vrátane DLBCL vzniknutého z indolentného lymfómu (transformovaného z folikulového lymfómu, lymfómu marginálnej zóny, chronickej lymfocytovej leukémie/leukémie malých lymfocytov, Waldenströmovej makroglobulinémie alebo iných) a lymfómu z B-buniek vysokého stupňa, primárneho mediastinálneho lymfómu z B-buniek (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) a folikulového lymfómu stupňa 3B (*follicular lymphoma grade 3B*,

FL3B), ktorí sa liečili najmenej 2 líniami terapie alebo boli po autológnej transplantácii hematopoetických kmeňových buniek. Do štúdie neboli zaradení pacienti s inými podtypmi DLBCL a pomer prínosu a rizika nebol stanovený. Do štúdie boli zaradení pacienti so stavom výkonnosti ≤ 2 podľa Východnej spolupracujúcej onkologickej skupiny (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG), pacienti s autológnou a/alebo alogénnou transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (*haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) v minulosti a sekundárnym postihnutím lymfómom CNS. Pacienti, ktorí v minulosti podstúpili liečbu proti CD19, boli vhodní na zaradenie do štúdie za predpokladu, že pozitivita na CD19 bola potvrdená výsledkom biopsie nádoru kedykoľvek po liečbe proti CD19. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s hodnotou klírensu kreatinínu nižšou ako 30 ml/min, alanínaminotransferázou > 5 -násobok hornej hranice normy alebo ejekčnou frakciou ľavej komory $< 40\%$.

Na krvný obraz neboli žiadne minimálne požiadavky; pacienti boli vhodní na zaradenie, ak mali podľa posúdenia skúšajúceho funkciu kostnej drene adekvátnu na podanie lymfodeplečnej chemoterapie. Vstupné charakteristiky súvisiace s demografiou a ochorením si pozrite v tabuľke 6.

Liečba pozostávala z lymfodeplečnej (*lymphodepleting*, LD) chemoterapie, fludarabínu v dávke 30 mg/m²/deň a cyklofosfamidu v dávke 300 mg/m²/deň počas 3 dní, nasledované podaním Breyanzi o 2 až 7 dní neskôr.

Na kontrolu ochorenia bola medzi aferézou a lymfodepleciou povolená protinádorová liečba (preklenujúca liečba). Z 229 pacientov liečených Breyanzi bola 137 (60 %) podaná protinádorová liečba na kontrolu ochorenia, typ a dĺžka trvania preklenujúcej liečby boli ponechané na rozhodnutí skúšajúceho.

Medián času od leukaferézy do dostupnosti lieku bol 24 dní (rozmedzie: 17 až 51 dní). Okrem toho, priemerný čas od leukaferézy do podania infúzie bol 38,5 dní (rozmedzie: 27 až 156 dní).

Z 298 pacientov, ktorí podstúpili leukaferézu a pre ktorých bolo Breyanzi vyrobené v rozmedzí dávky 44–120 $\times 10^6$ CAR-pozitívnych životaschopných T buniek, sa Breyanzi podalo 229 (77 %) pacientom a 69 (23 %) pacientom sa nepodalo. U týchto 69 (39 %) pacientov došlo k 27 zlyhaniam pri výrobe vrátane 2 pacientov, ktorým Breyanzi nepodali a 25 pacientov dostalo liečbu skúšaným liekom, ktorý nespĺňal špecifikácie na uvoľnenie. Ďalších štyridsaťdva pacientov (61 %) sa neliečilo Breyanzi, najčastejšími príčinami boli úmrtie ($n = 29$) alebo komplikácie ochorenia ($n = 6$). U pacientov liečených CAR-pozitívnymi životaschopnými T bunkami v rozmedzí 44 – 120 $\times 10^6$, bol medián dávky lieku Breyanzi 87 $\times 10^6$ CAR-pozitívnych životaschopných T buniek.

Počet pacientov, u ktorých bola hodnotiteľná účinnosť bol 216 (súbor s údajmi účinnosti). U trinástich pacientov nebolo možné účinnosť vyhodnotiť, čo zahŕňalo 10 pacientov, ktorí nemali pri vstupe do štúdie ochorenie pozitívne na pozitronovú emisnú tomografiu (*positron emission tomography-positive*, PET+) alebo potvrdené ochorenie PET+ po protinádorovej liečbe, čo si vyžadovala kontrola ochorenia nezávislou hodnotiacou komisiou (*Independent Review Committee*, IRC) a u 3 pacientov to bolo z iných dôvodov.

V tabuľke 6 sú zhrnuté vstupné charakteristiky pacientov a ochorenia v štúdiu TRANSCEND.

Tabuľka 6: Vstupné demografické charakteristiky a charakteristiky súvisiace s ochorením v štúdiu TRANSCEND

Charakteristika	Všetci, ktorí podstúpili leukaferézu (N = 298)	Liečení Breyanzi (N = 229)
Medián veku, roky (rozmedzie)	62,0 (18; 82)	62,0 (18; 82)
≥ 65 rokov, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 rokov, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)

Charakteristika	Všetci, ktorí podstúpili leukaferézu (N = 298)	Liečení Breyanzi (N = 229)
Pohlavie, n (%)		
Mužské	197 (66,1)	153 (66,8)
Ženské	101 (33,9)	76 (33,2)
Predchádzajúca HSCT, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Autológna HSCT	100 (33,6)	84 (36,7)
Alogénna HSCT	11 (3,7)	8 (3,5)
Výkonnostný stav ECOG (pri skríningu)		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Histologický podtyp ochorenia, n (%)		
DLBCL, NOS	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL transformovaný z indolentného lymfómu	87 (29,2)	60 (26,2)
B-bunkový lymfóm vysokého stupňa ^a	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Medián počtu predchádzajúcich terapií (rozmedzie)	3 (1-12)	3 (1-8)
Chemorefraktérny ^b , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Refraktérny ^c , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Recidivujúci ^d , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Sekundárny CNS lymfóm v čase infúzie Breyanzi, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Nikdy nedosiahnutá CR pri predchádzajúcich terapiách, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^a Transformácie MYC a BCL2 a/alebo BCL6 s histológiou DLBCL.

^b Chemorefraktérny je definované ako prítomnosť stabilného ochorenia (*stable disease*, SD) alebo progresie ochorenia (*progressive disease*, PD) do posledného režimu obsahujúceho chemoterapiu alebo recidivovaný < 12 mesiacov po autológnej transplantácii kmeňových buniek.

^c Stav bol refraktérny, ak pacient dosiahol menšiu ako kompletnú odpoveď (*complete response*, CR) na poslednú predchádzajúcu liečbu.

^d Stav bol recidivujúci, ak pacient dosiahol CR na poslednú predchádzajúcu liečbu.

Účinnosť sa hodnotila na základe primárneho koncového ukazovateľa, miery celkovej odpovede (*overall response rate*, ORR) a sekundárnych koncových ukazovateľov, ktoré zahŕňali mieru CR, trvanie odpovede (*duration of response*, DOR), ktoré boli stanovené nezávislou hodnotiacou komisiou (tabuľka 7 a obrázok 2). Medián času následného sledovania počas štúdie bol 20,5 mesiacov (rozmedzie 0,2 až 60,9 mesiacov)

Tabuľka 7: Štúdia TRANSCEND: Miera odpovede, trvanie odpovede (hodnotené IRC)

	Všetci s leukaferézou (N = 298)	Súbor s údajmi účinnosti (N = 216)
Miera celkovej odpovede^a, n (%) [95 % CI]	179 (60,1) [54,3; 65,7]	157 (72,7) [66,2; 78,5]
Kompletná odpoveď, n (%) [95 % CI]	128 (43,0) [37,3; 48,8]	115 (53,2) [46,4; 60,0]
Parciálna odpoveď, n (%) [95 % CI]	51 (17,1) [13,0; 21,9]	42 (19,4) [14,4; 25,4]
Trvanie odpovede (DOR)^{a,b} (mesiace)	n = 179	n = 157
Medián	16,8	20,5
[95 % CI] ^c	[8,0; NR]	[8,2; NR]
Rozmedzie	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

	Všetci s leukaferézou (N = 298)	Súbor s údajmi účinnosti (N = 216)
DOR, ak je CR najlepšia odpoveď^{a,b} (mesiace)	n = 128	n = 115
Medián	26,1	26,1
[95 % CI] ^c	[23,1; NR]	[23,1; NR]
Rozmedzie	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

CI = interval spoľahlivosti; CR = kompletná odpoveď; IRC = Nezávislá hodnotiacia komisia; KM = Kaplan-Meier;
NR = nedosiahnuté

^a Podľa kritérií Lugano 2014, ako zhodnotený IRC.

^b Úmrtia po začatí protinádorovej liečby sa považovali ako udalosť.

^c Metóda KM sa použila na získanie 2-stranného 95 % CI.

+ Prebiehajúce.

Medián času do odpovede (CR alebo parciálnej odpovede [PR]) bol 1,0 mesiac (rozmedzie: 0,7 až 8,9 mesiaca). Medián času dosiahnutia CR bol 1,0 mesiac (rozmedzie 0,8 až 12,5 mesiaca). Trvanie odpovede bolo dlhšie u pacientov, ktorí dosiahli CR v porovnaní s pacientmi, ktorí ako najlepšiu odpoveď dosiahli PR.

V štúdií TRANSCEND sa liečilo šesť pacientov so sekundárnym lymfómom CNS a hodnotila sa u nich účinnosť. Traja z týchto šiestich pacientov dosiahli CR; 2 z 3 pacientov boli v remisii 23 mesiacov, ktorá pretrvávala pri dokončení štúdie. Bezpečnostný profil týchto pacientov so sekundárnym lymfómom CNS bol konzistentný s tým, aký sa pozoroval v celkovej populácii.

V súbore s údajmi účinnosti boli výsledky ORR pri PMBCL a FL3B 79 % (11/14 pacientov) a 100 % (4/4 pacientov), v uvedenom poradí. Miery CR boli 50 % pri PMBCL a 100 % pri FL3B. Bezpečnostný profil bol zhodný vo všetkých týchto podtypoch.

V súbore s údajmi o účinnosti boli výsledky ORR u pacientov s DLBCL zmenenom (t) z predchádzajúceho indolentného lymfómu FL 86 % (38/44 pacientov), lymfómu z buniek marginálnej zóny (*marginal cell lymphoma*, MZL) 43 % (3/7 pacientov), chronickej lymfocytickej leukémie/malého lymfocytického lymfómu (*chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma*, CLL/SLL) 50 % (2/4 pacientov) a Waldenströmovej makroglobulinémie (WM) 50 % (1/2 pacientov). Miery CR boli 61,4 % pri tFL, 29 % pri tMZL, 25 % pri tCLL/SLL (Richterov syndróm) a 0 % pri WM. Bezpečnostný profil bol medzi týmito podtypmi rovnaký. Trvalé remisie (t. j. DOR $\geq$ 12 mesiacov) sa pozorovali u pacientov s tFL a tMZL. U pacientov s tCLL/SLL (4 pacienti) a tWM (2 pacienti), u ktorých sa pozorovali maximálne DOR 2 a 5,3 mesiacov v uvedenom poradí, sú však dostupné veľmi obmedzené skúsenosti. Bezpečnostný profil bol u týchto podtypov konzistentný.

V klinických štúdiách s Breyanzi bolo 89 (39 %) z 229 pacientov v TRANSCEND vo veku 65 rokov alebo starších a 19 (8 %) bolo vo veku 75 rokov a starších. Bezpečnosť alebo účinnosť Breyanzi, ktoré sa pozorovali u týchto pacientov a mladších pacientov, boli podobné.

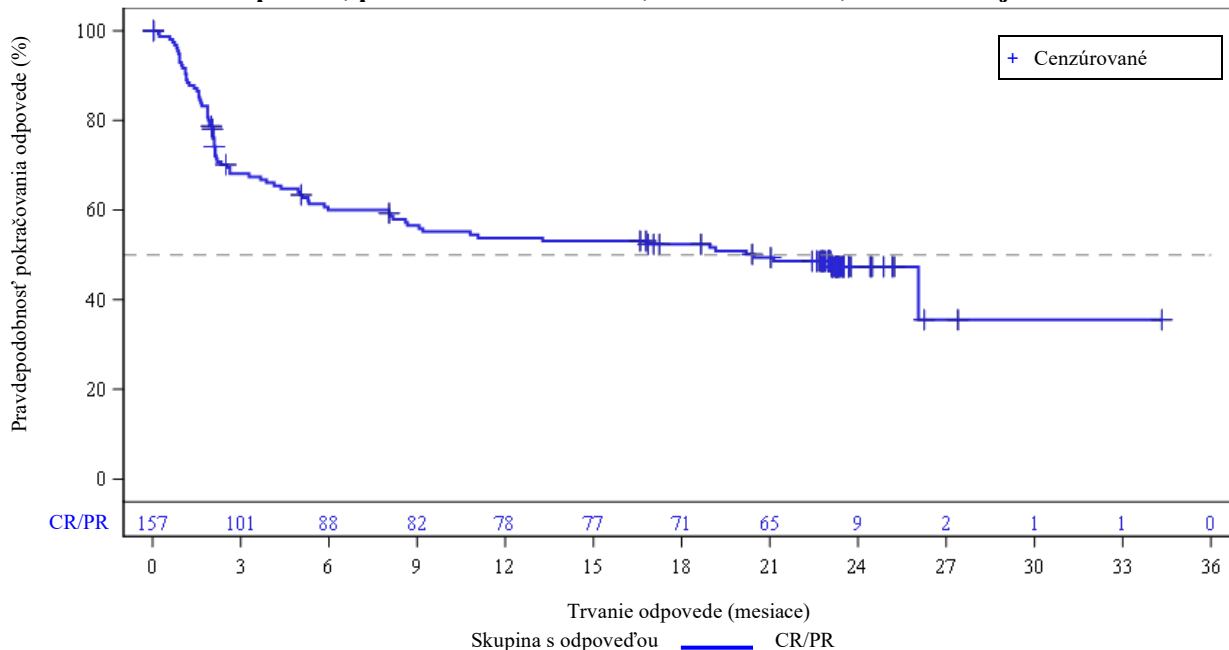
Jedenásť pacientov dostalo predchádzajúcu liečbu proti CD19 a ich výsledky účinnosti a bezpečnosti boli podobné ako vo všeobecnej populácii. U všetkých pacientov bola pred podaním infúzie Breyanzi zaznamenaná expresia CD19.

Skúsenosti s používaním Breyanzi u pacientov s výkonnostným stavom 2 podľa Východnej spolupracujúcej onkologickej skupiny (ECOG) pred aferézou (4 pacienti) a pred alogénnou HSCT (8 pacientov) sú obmedzené.

Spomedzi 229 pacientov liečených Breyanzi bola väčšina pacientov (n = 209) liečená Breyanzi v rámci odporúčaného rozmedzia pomeru CD4:CD8 0,8 až 1,2 (n = 19 nad 1,2; n = 1 pod 0,8), čo obmedzuje interpretáciu údajov v tejto podskupine. K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s používaním Breyanzi mimo rozmedzia tohto pomeru CD4:CD8 (n = 19 nad 1,2; n = 1 pod 0,8), čo obmedzuje interpretáciu údajov v tejto populácii.

Zo 115 pacientov, ktorí dosiahli CR, malo 82 (71 %) remisiu v trvaní najmenej 6 mesiacov a 74 (64 %) malo remisiu v trvaní najmenej 12 mesiacov.

Obrázok 2: Trvanie odpovede u pacientov reagujúcich na liečbu podľa najlepšej celkovej odpovede, podľa hodnotenia IRC, TRANSCEND, súbor s údajmi účinnosti



CR = kompletná odpoveď; PR = parciálna odpoveď.

Úmrtia po začatí protinádorovej liečby boli považované za udalosti

Jedenásť jedincov s anamnézou hepatitídy B alebo hepatitídy C sa liečilo liekom Breyanzi bez reaktivácie hepatitídy, ak dostávali protivírusovú supresívnu liečbu v súlade s klinickými smernicami (pozri časť 4.4.).

TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD je prebiehajúca, multicentrická štúdia s jednou skupinou, fázy 2. Zámerom jej kohorty 1 je poskytnúť klinické skúsenosti s liekom Breyanzi v Európe v liečbe dospelých pacientov s 3L+ veľkobunkovým lymfómom z B-buniek, definovaným ako R/R DLBCL (DLBCL NOS [de novo], transformovaný FL), lymfómom z B-buniek vysokého stupňa s transformáciou MYC a BCL2 a/alebo BCL6 s histológiou DLBCL a FL3B podľa klasifikácie WHO z roku 2016. Pacienti liečení liečbou proti CD19 v minulosti boli vylúčení. Vstupné demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia, pozri v tabuľke 8.

Tabuľka 8: Vstupné demografické charakteristiky a charakteristiky ochorenia v štúdiu TRANSCEND WORLD (Kohorta 1)

Charakteristika	Všetci s leukaferézou (N = 45)	Liečení Breyanzi (N = 36)
Medián veku, roky (rozmedzie)	64,0 (26; 73)	61,5 (26,0; 72,0)
≥ 65 rokov, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 rokov, n (%)	0	0
Pohlavie, n (%)		
Mužské	30 (66,7)	25 (69,4)
Ženské	15 (33,3)	11 (30,6)
Predchádzajúca HSCT, n (%)		
Autológna HSCT	14 (31,1)	12 (33,3)
Alogénna HSCT	0	0

Charakteristika	Všetci s leukaferézou (N = 45)	Liečení Breyanzi (N = 36)
Výkonnostný stav ECOG (pri skríníngu)		
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)
Histologický podtyp ochorenia, n (%)		
DLBCL, NOS	36 (80,0)	31 (87,0)
B-bunkový lymfóm vysokého stupňa ^a	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Chemorefraktérny ^b , n (%)	34 (82,2)	29 (80,6)
Refraktérny ^c , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Recidivujúci ^d , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^a Transformácie MYC a BCL2 a/alebo BCL6 s histológiou DLBCL.

^b Chemorefraktérny je definovaný prítomnosťou stabilného ochorenia (*stable disease*, SD) alebo progresie ochorenia (*progressive disease*, PD) po poslednom režime obsahujúcom chemoterapiu alebo recidivovaný < 12 mesiacov po autológnej transplantácii kmeňových buniek.

^c Stav bol refraktérny, ak pacient dosiahol menšiu ako kompletnú odpoveď (*complete response*, CR) na poslednú predchádzajúcu liečbu.

^d Stav bol recidivujúci, ak pacient dosiahol CR na poslednú predchádzajúcu liečbu.

V čase uzávierky údajov (28. október 2021) podstúpilo 45 pacientov v kohorte 1 leukaferézu a 35 pacientov sa liečilo liekom Breyanzi, s mediánom času sledovania 15,8 mesiaca. Medián času od leukaferézy po dostupnosť lieku bol 29 dní (rozmedzie: 24 až 38 dní). V skupine liečenej Breyanzi bola miera ORR 61,1 % (95 % CI: 43,5-76,9) a miera CR 33,3 % (95 % CI: 18,6-51,0). Záťaž ochorenia a demografia pri vstupe poukazovali na pokročilý, agresívny charakter ochorenia. Bezpečnostný profil lieku Breyanzi bol zhodný s celkovou bezpečnosťou v súhrnnej populácii. Nežiaduce reakcie spojené s lizokabtagén-maraleucelom, pozri v časti 4.8.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Breyanzi vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe neoplaziem zrelých B-buniek (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po infúznom podaní vykazoval Breyanzi iniciálnu expanziu, po ktorej nasleduje pomalší biexponenciálny pokles. Medián času maximálnej expanzie v periférnej krvi bol v štúdiu TRANSCEND u pacientov, ktorí podstúpili dve alebo viac predchádzajúcich línií liečby kvôli LBCL 11 dní po podaní prvej infúzie. Breyanzi bol prítomný v periférnej krvi počas až 2 rokov.

U pacientov, ktorí podstúpili jednu predchádzajúcu líniu liečby kvôli LBCL (TRANSFORM), boli mediány C_{max} u odpovedajúcich na liečbu (N = 76) a neodpovedajúcich na liečbu (N = 7) 33 285 a 95 618 kópií/ μ g, v uvedenom poradí. Mediány AUC_{0-28d} u odpovedajúcich na liečbu a neodpovedajúcich na liečbu boli 268 887 a 733 406 deň*kópia/ μ g, v uvedenom poradí.

V štúdiu TRANSCEND mali pacienti reagujúci na liečbu (N = 150) 2,85-násobne vyšší medián C_{max} ako pacienti nereagujúci na liečbu (N = 45) (33 766,0 oproti 11 846,0 kópií/ μ g). Pacienti reagujúci na liečbu mali 2,22-násobne vyšší medián AUC_{0-28d} ako pacienti nereagujúci na liečbu (257 769,0 oproti 116 237,3 deň*kópia/ μ g).

V štúdiu TRANSCEND mali pacienti vo veku < 65 rokov (N = 145) 2,93-násobne a 2,35-násobne vyšší medián C_{max} a AUC_{0-28d} , v uvedenom poradí, v porovnaní s pacientmi vo veku $\geq$ 65 rokov (N = 102, vrátane 77 pacientov vo veku 65-74 rokov, 24 vo veku 75-84 rokov a 1 vo veku > 85 rokov). Pohlavie a telesná hmotnosť nevykazovali jasné vzťahy od C_{max} a AUC_{0-28d} .

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Neboli vykonané analýzy genotoxicity a štúdie zamerané na karcinogenitu.

Štúdie *in vitro* zamerané na expanziu u zdravých darcov a pacientov nepreukázali žiadne dôkazy transformácie a/alebo imortalizácie a ani žiadnu preferenčnú integráciu problémových blízkych génov v T bunkách Breyanzi.

Vzhľadom na charakter tohto lieku sa nevykonali predklinické štúdie zamerané na fertilitu, reprodukciu a vývin.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Cryostor CS10
Chlorid sodný
Glukonát sodný
Octan sodný, trihydrát
Chlorid draselný
Chlorid horečnatý
Ľudský albumín
N-acetyl-DL-tryptofán
Kyselina kaprylová
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

Zatvorená injekčná liekovka pri uchovávaní v plynnej fáze tekutého dusíka

13 mesiacov.

Po rozmrazení

Liek sa má podať okamžite po rozmrazení. Čas a podmienky uchovávania po príprave na podanie nesmú presiahnuť 2 hodiny pri izbovej teplote (15 °C – 25 °C).

Opakovane nezmrazujte.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Breyanzi sa musí uchovávať a prepravovať zmrazené v plynnej fáze tekutého dusíka (≤ -130 °C) a musí zostať zmrazené dovtedy, kým pacient nie je pripravený na liečbu, aby boli na podanie pacientovi k dispozícii životaschopné bunky. Rozmrazený liek sa nesmie znovu zmraziť.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Breyanzi sa dodáva v injekčných liekovkách konzervovaných mrazením, vyrobených z cyklického olefinového kopolyméru. Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje 4,6 ml bunkovej disperzie.

CAR-pozitívne životaschopné T bunky (zložka buniek CD8+ alebo zložka buniek CD4+) sa dodávajú v jednotlivých škatuliach s až 4 injekčnými liekovkami každej zložky, v závislosti od koncentrácie CAR-pozitívnych životaschopných T buniek v lieku konzervovanom mrazením.

Škatule zložky buniek CD8+ a zložky buniek CD4+ sú zabalené v jednej vonkajšej škatuli.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku

- Breyanzi sa v rámci zariadenia musí prepravovať v uzavretých, nerozbitných, nepriepustných obaloch.
- Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú s Breyanzi, musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (nosiť rukavice, ochranné oblečenie a ochranné okuliare), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.

Príprava pred podávaním

Pred rozmrazením injekčných liekoviek

- Overte, či sa totožnosť pacienta zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta na zásielke.
- Breyanzi pozostáva z CAR-pozitívnych životaschopných T buniek vo forme oddelených bunkových zložiek CD8+ a CD4+; pre každú zložku buniek je osobitný certifikát o uvoľnení na infúziu (*release for infusion certificate*, RfIC). V RfIC (pripevnenom vo vnútri zásielky) si prečítajte informácie o počte injekčných striekačiek, ktoré budete potrebovať a objeme bunkových zložiek CD8+ a CD4+, ktorý sa má podať (štítky injekčných striekačiek sú poskytnuté s RfIC).
- Čas začatia podávania infúzie vopred potvrdte a upravte čas začatia rozmrazovania Breyanzi tak, aby bol k dispozícii, keď bude pacient pripravený.

Poznámka: Po vybratí injekčných liekoviek s CAR-pozitívnymi životaschopnými T bunkami (zložky buniek CD8+ a CD4+) zo zmrazovacej skladovacej jednotky sa musí kompletne rozmrazenie a podanie buniek vykonať v priebehu 2 hodín.

Rozmrazovanie injekčných liekoviek

- Overte, či sa totožnosť pacienta zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta na vonkajšej škatuli a v certifikáte o uvoľnení na infúziu (RfIC).
- Vyberte škatuľu so zložkou buniek CD8+ a škatuľu so zložkou buniek CD4+ z vonkajšej škatule.
- Otvorte každú vnútornú škatuľu a vizuálne skontrolujte poškodenie injekčnej liekovky (injekčných liekoviek). Ak sú injekčné liekovky poškodené, kontaktujte spoločnosť.
- Opatrne vyberte injekčné liekovky zo škatúľ, položte injekčné liekovky na ochrannú podložku s bariérou a rozmrazujte pri izbovej teplote. Všetky injekčné liekovky rozmrazujte v rovnakom čase. **Dajte pozor, aby zložky buniek CD8+ a CD4+ zostali oddelené.**

Príprava dávky

- Na základe koncentrácie CAR-pozitívnych životaschopných T buniek v každej zložke môže byť na kompletnú dávku potrebných viac ako jedna injekčná liekovka z každej zložky buniek CD8+ a CD4+. Pre každú prijatú injekčnú liekovku so zložkou buniek CD8+ alebo CD4+ sa má pripraviť osobitná injekčná striekačka.

Poznámka: Objem na natiahnutie a podanie infúzie môže byť rozdielny pre každú zložku.

- Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje celkový extrahovateľný objem 4,6 ml T buniek zložky CD8+ alebo CD4+. Na RFI certifikáte každej zložky je uvedený objem (ml) buniek, ktorý sa má natiahnuť do každej injekčnej striekačky. Na natiahnutie určeného objemu z každej injekčnej

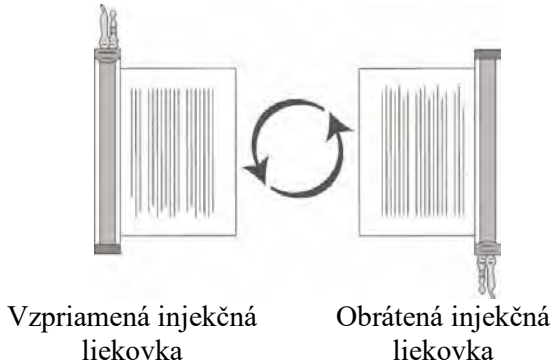
liekovky používajte podľa potreby čo najmenšie (1 ml až 5 ml) striekačky so špičkou Luer-lock. Pre objemy menšie ako 3 ml sa nemá používať 5 ml injekčná striekačka.

- **Najprv pripravte injekčnú striekačku (injekčné striekačky) so zložkou buniek CD8+.** Overte, že sa totožnosť pacienta na štítku injekčnej striekačky pre zložku buniek CD8+ zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta na injekčnej liekovke so zložkou buniek CD8+. Pred natiahnutím požadovaného objemu do injekčnej striekačky (injekčných striekačiek) nalepte štítok injekčnej striekačky zložky buniek CD8+ na injekčnú striekačku (injekčné striekačky).
- Proces zopakujte pre zložku buniek CD4+.

Poznámka: Je dôležité overiť si, že natiahnutý objem každej zložky buniek zodpovedá objemu uvedenému v príslušnom certifikáte o uvoľnení na infúziu (RfIC).

Natiahnutie požadovaného objemu buniek z každej injekčnej liekovky do osobitnej injekčnej striekačky sa má vykonať podľa nasledovných pokynov:

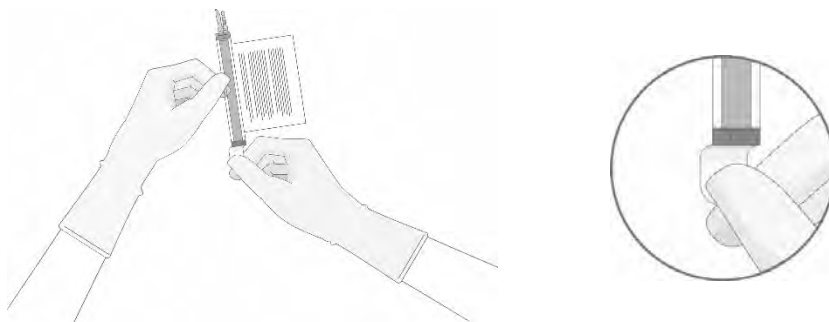
1. Držte rozmrazenú injekčnú liekovku (injekčné liekovky) vzpriamene a injekčnú liekovku (injekčné liekovky) jemne obracajte, aby sa bunkový produkt premiešal. Ak sú prítomné zhluky, pokračujte v obracaní injekčnej liekovky (injekčných liekoviek), až kým sa zhluky nerozpustia a bunky sa budú javiť rovnomerne resuspendované.



2. Vizuálne skontrolujte poškodenie alebo netesnosti rozmrazenej injekčnej liekovky (rozmrazených injekčných liekoviek). Ak je injekčná liekovka poškodená alebo ak sa zhluky nerozpustia, nepoužívajte ju a kontaktujte spoločnosť. Roztok v injekčnej liekovke má byť mierne nepriehľadný až nepriehľadný, bezfarebný až žltý alebo hnedo žltý.

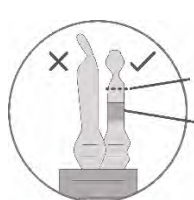
3. Z dna injekčnej liekovky odstráňte polyalumíniový kryt (ak je prítomný) a septum potrite tampónom s obsahom alkoholu. Pred použitím nechajte vysušiť vzduchom.

POZNÁMKA: Neprítomnosť polyalumíniového krytu neovplyvňuje sterilitu injekčnej liekovky.

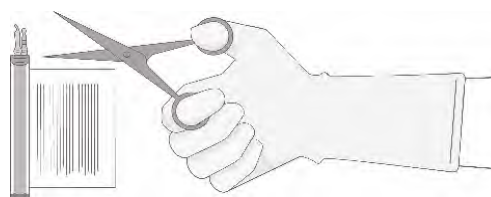


4. Pri držaní injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) vzpriamene, prestrihnite zapečatenie na hadičke na hornom konci injekčnej liekovky bezprostredne nad filtrom na otvorenie vzduchového ventilu injekčnej liekovky.

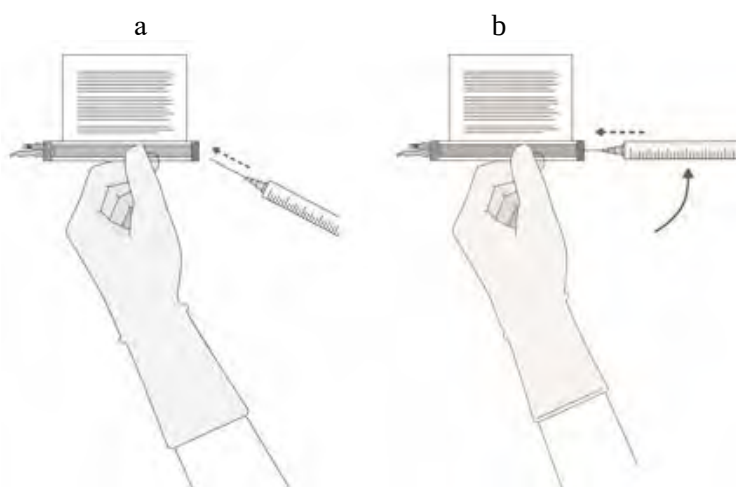
POZNÁMKA: Dajte pozor, aby ste vybrali správnu hadičku s filtrom. Prestrihnite LEN hadičku s filtrom.



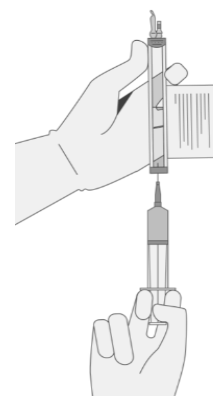
TU PRESTRIHNÚŤ
Filter



5. Držte 1-1 ½ palcovú injekčnú ihlu 20 G otvorom špičky injekčnej ihly ďalej od septa odoberacieho otvoru (portu).
- Zasuňte injekčnú ihlu do septa pod uhlom 45 °-60 °, aby ste prepichli septum odoberacieho otvoru.
 - Pri vnikaní injekčnej ihly do injekčnej liekovky, postupne zväčšujte uhol.



6. BEZ natáhovania vzduchu do injekčnej striekačky pomaly natiahnite cieľový objem (ako je uvedený v certifikáte o uvoľnení na infúziu (RfIC)).



7. Pred ďalším pokračovaním dôkladne skontrolujte prítomnosť organických zvyškov v injekčnej striekačke. Ak sú prítomné organické zvyšky, kontaktujte spoločnosť.
8. Overte, že objem zložiek buniek CD8+/CD4+ zodpovedá objemu danej zložky uvedenému v certifikáte o uvoľnení na infúziu (RfIC).

Po overení objemu držte injekčnú liekovku a injekčnú striekačku v horizontálnej polohe a z injekčnej liekovky oddel'te injekčnú striekačku/injekčnú ihlu.

Opatrne oddel'te injekčnú ihlu od injekčnej striekačky a injekčnú striekačku uzatvorte uzáverom.



9. Naďalej držte injekčnú liekovku v horizontálnej polohe a vrá'te ju do škatule, aby sa zabránilo úniku roztoku z injekčnej liekovky.
10. Všetku nepoužitú časť Breyanzi zlikvidujte.

Podávanie

Ďalšie informácie o podávaní, pozri časť 4.2.

- Na preplachovanie všetkých hadičiek infúznej súpravy pred a po podaní každej zložky buniek CD8+ alebo CD4+ použite injekčný roztok 0,9 % (9 mg/ml) chloridu sodného.
- Ako prvú podajte zložku buniek CD8+. Celý objem zložky buniek CD8+ sa podáva intravenózne, s rýchlosťou infúzie približne 0,5 ml/minútu, použije sa najbližší port alebo rozdvojka (Y-rameno).
- Ak je na dosiahnutie plnej dávky zložky buniek CD8+ potrebná viac ako jedna injekčná striekačka, podajte objem každej injekčnej striekačky hneď po sebe, bez akéhokoľvek časového odstupu medzi podaním obsahov jednotlivých injekčných striekačiek (s výnimkou klinického dôvodu na pozdržanie dávky, napr. reakcie na infúziu). Po podaní zložky buniek CD8+ prepláchnite hadičky injekčným roztokom 0,9 % (9 mg/ml) chloridu sodného.
- Zložku buniek CD4+ podajte ihneď po ukončení podania zložky buniek CD8+. Použite pri tom rovnaké kroky a rýchlosť infúzie, ako sú opísané pre zložku buniek CD8+. Po podaní zložky buniek CD4+ prepláchnite hadičky injekčným roztokom 0,9 % (9 mg/ml) chloridu sodného. Použite dostatok preplachovacieho roztoku na vyčistenie hadičiek a i.v. katétra v celej dĺžke. Trvanie infúzie bude rôzne a bude pre každú zložku zvyčajne trvať kratšie ako 15 minút.

Opatrenia v prípade náhodného vystavenia sa lieku

- V prípade náhodného vystavenia sa lieku sa musia dodržiavať národné požiadavky na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s Breyanzi, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Opatrenia na likvidáciu lieku

- S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s Breyanzi (tuhý a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a musí sa likvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1631/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 4. apríla 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÝCH LIEČIV A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÝCH LIEČIV A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologických liečiv

Juno Therapeutics Inc.
1522 217th Pl. SE
Bothell
WA 98021
Spojené štáty americké

Celgene Corporation
556 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901
Spojené štáty americké

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom

v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Kľúčové prvky:

Dostupnosť tocilizumabu a kvalifikované pracovisko s programom kontrolovanej distribúcie

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, aby nemocnice a ich pridružené centrá, ktoré vydávajú Breyanzi, boli vyškolené v súlade so schváleným programom kontrolovanej distribúcie tak, že:

- pred infúziou Breyanzi zabezpečia na mieste okamžité sprístupnenie 1 dávky tocilizumabu pre jedného pacienta. Liečebné centrum musí mať k dispozícii aj ďalšie dávky tocilizumabu vždy do 8 hodín po podaní predchádzajúcej dávky. Vo výnimočných prípadoch, keď tocilizumab nie je dostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, je potrebné zabezpečiť, aby boli na mieste dostupné vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.
- zdravotnícki pracovníci (*healthcare professionals*, HCP) zapojení do liečby pacienta absolvovali vzdelávací program.

Vzdelávací program

Pred uvedením Breyanzi na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí dohodnúť na obsahu a forme vzdelávacích materiálov s národnou kompetentnou autoritou.

Vzdelávací program pre zdravotníckych pracovníkov

Všetci zdravotnícki pracovníci, od ktorých sa očakáva, že budú predpisovať, vydávať a podávať Breyanzi, dostanú príručku pre zdravotníckych pracovníkov, ktorá bude obsahovať informácie o:

- identifikácii CRS a závažných neurologických nežiaducich reakciách vrátane ICANS
- liečbe CRS a závažných neurologických nežiaducich reakciách vrátane ICANS
- adekvátnom monitorovaní CRS a závažných nežiaducich neurologických reakcií vrátane ICANS
- poskytovaní všetkých dôležitých informácií pacientom
- zabezpečení na mieste okamžitého sprístupnenia 1 dávky tocilizumabu pre jedného pacienta pred infúziou Breyanzi. Liečebné centrum musí mať k dispozícii ďalšie dávky tocilizumabu vždy do 8 hodín po podaní predchádzajúcej dávky. Vo výnimočných prípadoch, keď tocilizumab nie je dostupný z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, zabezpečí, aby boli na mieste dostupné vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS.
- riziku sekundárnej malignity T-bunkového pôvodu
- kontaktné údaje na testovanie vzoriek nádoru po rozvinutí sa sekundárnej malignity T-bunkového pôvodu
- poskytnutí informácií o štúdií sledovania dlhodobej bezpečnosti a účinnosti a dôležitosti prispievania do takejto štúdie
- zabezpečení, že sú nežiaduce reakcie adekvátne a náležité hlásené
- zabezpečení, že sú poskytnuté podrobné pokyny týkajúce sa procesu rozmrazovania.

Vzdelávací program pre pacientov

Všetci pacienti, ktorí sa liečia Breyanzi dostanú kartu pacienta, ktorá bude obsahovať nasledovné kľúčové informácie:

- riziká vzniku CRS a závažných neurologických nežiaducich reakciách súvisiacich s Breyanzi

- potreba okamžite hlásiť príznaky podozrenia CRS a neurotoxicity svojmu ošetrojúcemu lekárovi
- potreba zdržiavať sa v blízkosti strediska, v ktorom sa podalo Breyanzi, počas minimálne 4 týždňov po infúznom podaní Breyanzi
- potreba stále nosiť so sebou kartu pacienta
- pripomenutie pacientom, aby ukázali kartu pacienta všetkým zdravotníckym pracovníkom, a to aj v podmienkach núdze, a správu pre zdravotníckych pracovníkov, že sa pacient liečil liekom Breyanzi
- polia na zaznamenanie kontaktných údajov o predpisujúcom lekárovi a čísla šarže.

- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

Popis	Termín vykonania
S cieľom ďalej posúdiť konzistentnosť kvality lieku a klinických výsledkov, držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží analýzu šarže a zodpovedajúce údaje o klinickej bezpečnosti a účinnosti z minimálnej tridsiatich (30) šarží hotového lieku Breyanzi použitých na liečbu pacientov zahrnutých do neintervenčných štúdií na základe sekundárneho použitia údajov z existujúcich registrov v súlade s odsúhlaseným protokolom. Na základe týchto údajov má držiteľ rozhodnutia o registrácii zároveň poskytnúť vyhodnotenie potreby revízie špecifikácií hotového lieku. Predbežné správy majú byť predložené po približne 15 šaržiach a akékoľvek významné výsledky mimo trendu sa majú okamžite hlásiť.	Priebežné správy sa budú predkladať v súlade s RMP. Záverečná správa do 31. decembra 2026
Neintervenčná štúdia bezpečnosti lieku po registrácii (<i>post-authorisation safety study</i> PASS): S cieľom ďalej charakterizovať dlhodobú bezpečnosť a účinnosť Breyanzi v schválených indikáciách vykoná držiteľ rozhodnutia o registrácii prospektívnu štúdiu v súlade s odsúhlaseným protokolom na základe údajov z registra a predloží jej výsledky.	Priebežné správy sa budú predkladať v súlade s RMP. Záverečná správa: Q4- 2043

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Breyanzi 1,1-70 × 10⁶ buniek/ml / 1,1-70 × 10⁶ buniek/ml infúzna disperzia
lizokabtagén-maraleucel (CAR+ životaschopné T bunky)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Autológne ľudské T bunky geneticky modifikované lentivírusovým vektorom kódujúcim anti-CD19 chimérový antigénový receptor (CAR) pozostávajúce zo zložiek buniek CD8⁺ a CD4⁺ so silou každej zo zložiek 1,1-70 x 10⁶ CAR+ životaschopných T buniek/ml.

Tento liek obsahuje bunky ľudského pôvodu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: Cryostor CS10, chlorid sodný, glukonát sodný, octan sodný, trihydrát, chlorid draselný, chlorid horečnatý, ľudský albumín, N-acetyl-DL-tryptofán, kyselinu kaprylovú, vodu na injekcie.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

Obsahuje 1-4 injekčné liekovky so zložkou buniek CD8⁺ a 1-4 injekčné liekovky so zložkou buniek CD4⁺.

Obsahuje: 4,6 ml bunkovej disperzie/injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie.

Neožarujte.

NEpoužívajte leukodeplečný filter.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa a certifikát o uvoľnení na infúziu.

STOP, pred podaním infúzie potvrdte ID pacienta.

Ako prvú podajte zložku buniek CD8⁺.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

	Zložka buniek CD8+	Zložka buniek CD4+
EXP		

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať a prepravovať zmrazené v plynnej fáze tekutého dusíka ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Opakovane nezmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvinky.
Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1631/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Overiť ID pacienta:

SEC:

Meno:

Priezvisko:

Dátum narodenia:

JOIN:

Aph ID/DIN:

	Zložka buniek CD8+	Zložka buniek CD4+
Lot		

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE**

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

Neaplikovateľné.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽA (ZLOŽKA BUNIEK CD8+)

1. NÁZOV LIEKU

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ buniek/ml / $1,1-70 \times 10^6$ buniek/ml infúzna disperzia
lizokabtagén-maraleucel (CAR+ životaschopné T bunky)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Autológne ľudské T bunky geneticky modifikované lentivírusovým vektorom kódujúcim chimérový antigénový receptor (CAR)

Zložka buniek CD8+

Injekčná liekovka obsahuje $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ životaschopných T buniek v 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ buniek/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: Cryostor CS10, chlorid sodný, glukonát sodný, octan sodný, trihydrát, chlorid draselný, chlorid horečnatý, ľudský albumín, N-acetyl-DL-tryptofán, kyselina kaprylová, voda na injekcie. Ďalšie informácie si pozrite na vonkajšej škatuli a v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

1-4 injekčné liekovky s CAR+ životaschopnými T bunkami (**zložka buniek CD8+**).

Obsahuje: 4,6 ml bunkovej disperzie/injekčná liekovka.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie.

Neožarujte.

NEpoužívajte leukodeplečný filter.

Pred použitím si prečítajte informácie na vonkajšej škatuli, certifikáte o uvoľnení na infúziu a písomnú informáciu pre používateľa.

1. CD8+ podajte ako prvé

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať a prepravovať zmrazené v plynnej fáze tekutého dusíka ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Opakovane nezmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvinky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1631/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Overiť ID pacienta
Meno:
Priezvisko:
Dátum narodenia:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

Neaplikovateľné.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠKATUĽA (ZLOŽKA BUNIEK CD4+)

1. NÁZOV LIEKU

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ buniek/ml/ $1,1-70 \times 10^6$ buniek/ml infúzna disperzia
lizokabtagén-maraleucel (CAR+ životaschopné T bunky)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Autológne ľudské T bunky geneticky modifikované lentivírusovým vektorom kódujúcim anti-CD19 chimérový antigénový receptor (CAR)

Zložka buniek CD4+

Injekčná liekovka obsahuje $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ životaschopných T buniek v 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ buniek/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Tiež obsahuje: Cryostor CS10, chlorid sodný, glukonát sodný, octan sodný, trihydrát, chlorid draselný, chlorid horečnatý, ľudský albumín, N-acetyl-DL-tryptofán, kyselina kaprylová, voda na injekcie.
Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzna disperzia

1-4 injekčné liekovky CAR+ životaschopných T buniek (**zložka buniek CD4+**).

Obsahuje: 4,6 ml bunkovej disperzie/injekčná liekovka.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Intravenózne použitie.

Neožarujte.

NEpoužívajte leukodeplečný filter.

Pred použitím si prečítajte informácie na vonkajšej škatuli, certifikát o uvoľnení na infúzie a písomnú informáciu pre používateľa.

2. CD4+ podajte ako druhé

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Iba na autológne použitie

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať a prepravovať zmrazené v plynnej fáze tekutého dusíka ($\leq -130\text{ °C}$).
Opakovane nezmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvinky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1631/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Overiť ID pacienta:
Meno:
Priezvisko:
Dátum narodenia:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzat' informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

Neaplikovateľné.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY (ZLOŽKA BUNIEK CD8+)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ buniek/ml / $1,1-70 \times 10^6$ buniek/ml infúzia
lizokabtagén-maraleucel (CAR+ životaschopné T bunky)
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

1. CD8+ Podajte ako prvé

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Overiť ID pacienta
Meno:
Priezvisko:
Dátum narodenia:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

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

6. INÉ

Iba na autológne použitie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY (ZLOŽKA BUNIEK CD4+)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ buniek/ml / $1,1-70 \times 10^6$ buniek/ml infúzia
lizokabtagén-maraleucel (CAR+ životaschopné T bunky)
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

2. CD4+ Podajte ako druhé

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Overiť ID pacienta
Meno:
Priezvisko:
Dátum narodenia:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot:

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

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

6. INÉ

Iba na autológne použitie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ V CERTIFIKÁTE O UVOĽNENÍ NA INFÚZIU (RfIC)

PRÍLOŽENOM KU KAŽDÉMU BALENIU PRE JEDNÉHO PACIENTA

1. NÁZOV LIEKU

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ buniek/ml / $1,1-70 \times 10^6$ buniek/ml infúzna disperzia
lizokabtagén-maraleucel (CAR+ životaschopné T-bunky)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Autológne ľudské T bunky geneticky modifikované lentivírusovým vektorom kódujúcim anti-CD19 chimérová antigénový receptor (CAR), pozostávajúce zo zložiek buniek CD8+ a CD4+ so silou každej zo zložiek $1,1-70 \times 10^6$ CAR+ životaschopných T buniek/ml.

3. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH A DÁVKA LIEKU

Infúzna disperzia

1-4 injekčné liekovky CAR+ životaschopných T buniek

Obsahuje: 4,6 ml bunkovej disperzie/injekčná liekovka.

Zložka buniek CD8+

Zložka buniek CD4+

Injekčná liekovka obsahuje $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ životaschopných T buniek v 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ buniek/ml).

Dávka lieku:

Úplné pokyny týkajúce sa dávkovania si pozrite v informáciách o lieku. Pracovný hárok na overenie dávky je poskytnutý na konci tohto certifikátu o uvoľnení na infúziu (RfIC).

Dávka	[premenné pole] $\times 10^6$ CAR+ životaschopných T buniek			
Koncentrácia CAR+ životaschopných T buniek	[premenné pole] $\times 10^6$ CAR+ životaschopných T buniek/ml			
Celkový objem na dávku	[premenné pole] ml	Počet potrebných injekčných liekoviek:		[premenné pole]
Objem na dávku z jednej injekčnej liekovky	Prvá injekčná liekovka	[premenné pole] ml	Tretia injekčná liekovka	[premenné pole] ml alebo ☒ N/A
	Druhá injekčná liekovka	[premenné pole] ml alebo ☒ N/A	Štvrtá injekčná liekovka	[premenné pole] ml alebo ☒ N/A
Dôležité: Použite jednu injekčnú striekačku na jednu injekčnú liekovku. Zabezpečte, aby sa infúzne podal iba uvedený „Objem na dávku z jednej injekčnej liekovky“.				

Štítok (štítky) injekčnej striekačky priložený v tomto balení

Objemy infúzie zložky buniek CD8+ na injekčnú striekačku a štítky injekčnej striekačky

Objemy infúzie zložky buniek CD4+ na injekčnú striekačku a štítky injekčnej striekačky

Poznámka: Na injekčnú liekovku použite jednu injekčnú striekačku. Zabezpečte, aby sa infúzne podal iba uvedený „Objem na dávku z jednej injekčnej liekovky“.

Objem prvej striekačky [premenné pole] ml	Prilepte štítok striekačky #1 zložky buniek CD8+ tu Prilepte štítok striekačky #1 zložky buniek CD4+ tu Odlepte tu
Objem druhej striekačky [premenné pole] ml ALEBO VYMAZAŤ	Prilepte štítok striekačky #2 zložky buniek CD8+ tu Prilepte štítok striekačky #2 zložky buniek CD4+ tu Odlepte tu
Objem tretej striekačky [premenné pole] ml ALEBO VYMAZAŤ	Prilepte štítok striekačky #3 zložky buniek CD8+ tu Prilepte štítok striekačky #3 zložky buniek CD4+ tu Odlepte tu
Objem štvrtej striekačky [premenné pole] ml ALEBO VYMAZAŤ	Prilepte štítok striekačky #4 zložky buniek CD8+ tu Prilepte štítok striekačky #4 zložky buniek CD4+ tu Odlepte tu

4. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte informácie o lieku.

Intravenózne použitie.

Neožarujte.

NEpoužívajte leukodeplečný filter.

Pred použitím si prečítajte informácie na vonkajšej škatuli, v certifikáte o uvoľnení na infúziu (RfIC) a písomnú informáciu pre používateľa.

5. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

TENTO DOKUMENT USCHOVAJTE A MAJTE HO K DISPOZÍCII V ČASE PRÍPRAVY NA PODANIE BREYANZI

Na nahlásenie akýchkoľvek obáv alebo v prípade akýchkoľvek otázok volajte:

Kópiu tohto formulára uchovajte v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Iba na autológne použitie.

6. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte a prepravujte zmrazené v plynnej fáze tekutého dusíka ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$). Opakovane nezmrazujte.

7. DÁTUM EXSPIRÁCIE A ĎALŠIE ŠPECIFICKÉ INFORMÁCIE TÝKAJÚCE SA ŠARŽE

Informácia o lieku

Výrobca:	
Dátum výroby:	
Dátum exspirácie:	

8. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvinky. Nepoužitý liek alebo odpadový materiál sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

9. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Informácie o pacientovi

Meno:		Priezvisko:	
Dátum narodenia:		Lot:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

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

11. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/22/1631/001

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Breyanzi 1,1-70 × 10⁶ buniek/ml / 1,1-70 × 10⁶ buniek/ml infúzna disperzia
lizokabtagén-maraleucel (chimérový antigénový receptor [CAR-pozitívne životaschopné T bunky])

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Lekár vám dá kartu pacienta. Pozorne si ju prečítajte a dodržiavajte pokyny, ktoré sú v nej uvedené.
- Ak navštívite lekára alebo zdravotnú sestru alebo idete do nemocnice, vždy im ukážte kartu pacienta.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Breyanzi a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný Breyanzi
3. Ako sa Breyanzi podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Breyanzi
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Breyanzi a na čo sa používa

Čo je Breyanzi

Breyanzi obsahuje liečivo lizokabtagén-maraleucel, ktorý poskytuje typ liečby nazývaný „liečba geneticky modifikovanými (upravenými) bunkami“.

Breyanzi je vyrobené z vašich vlastných bielych krviniek. To zahŕňa odber určitého množstva vašej krvi a oddelenie bielych krviniek a ich odoslanie bielych krviniek do laboratória, aby ich bolo možné upraviť na prípravu Breyanzi.

Na čo sa Breyanzi používa

Breyanzi sa používa na liečbu dospelých s typom rakoviny krvi nazývanej lymfóm, ktorá ovplyvňuje lymfatické tkanivo a spôsobuje nekontrolované množenie bielych krviniek. Breyanzi sa používa na liečbu:

- difúzneho veľkobunkového lymfómu z B-buniek
- lymfómu z B-buniek vysokého stupňa
- primárneho mediastinálneho veľkobunkového lymfómu z B-buniek
- folikulového lymfómu stupňa 3B.

Ako účinkuje Breyanzi

- Bunky v Breyanzi sú geneticky upravené tak, aby vedeli rozoznať lymfómové bunky v tele.
- Keď vám tieto bunky vrátia späť do tela, vedia rozpoznať a útočiť na lymfómové bunky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Breyanzi

Breyanzi vám nesmú podať:

- ak ste alergický na ktorúkoľvek zo zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak sa domnievate, že máte alergiu, poraďte sa so svojim lekárom.
- ak sa nemôžete liečiť tzv. lymfodeplečnou chemoterapiou, ktorá znižuje počet bielych krviniek vo vašej krvi (pozri tiež časť 3, Ako sa Breyanzi podáva).

Upozornenia a opatrenia

Pred podaním Breyanzi máte povedať svojmu lekárovi, ak:

- máte akékoľvek ťažkosti s pľúcami alebo so srdcom
- máte nízky krvný tlak
- máte infekciu alebo iné zápalové ochorenie. Infekcia sa bude liečiť pred tým, ako vám podajú Breyanzi.
- ste podstúpili transplantáciu kmeňových buniek od inej osoby počas uplynulých 4 mesiacov - transplantované bunky môžu napadnúť vaše telo („choroba štep proti hostiteľovi“), spôsobujú príznaky, ako je vyrážka, nevoľnosť, vracanie, hnačka a krv v stolici
- spozorujete, že príznaky rakoviny sa zhoršujú. K týmto príznakom patrí horúčka, pocit slabosti, nočné potenie, náhle schudnutie
- ste mali infekciu vyvolanú vírusom hepatitídy B alebo C alebo infekciu ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV)
- vás počas posledných 6 týždňov očkovali alebo ak sa plánujete dať očkovať v najbližších mesiacoch. Ďalšie informácie pozri v časti **Živé očkovacie látky** nižšie.

Ak sa vás týka niektorá z vyššie uvedených možností (alebo si nie ste istý), predtým ako vám podajú Breyanzi, sa porozprávajte so svojim lekárom.

U pacientov liečených liekom Breyanzi sa môžu vyvinúť nové druhy rakoviny. Boli hlásené prípady, keď sa po liečbe liekom Breyanzi a podobnými liekmi u pacientov vyvinula rakovina s pôvodom v jednom druhu bielych krviniek nazývaných T-bunky. Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek nový opuch žliaz (lymfatických uzlín) alebo zmeny na koži, napríklad nové vyrážky alebo hrčky, obráťte sa na svojho lekára.

Testy a kontroly

Pred podaním Breyanzi vám váš lekár:

- skontroluje pľúca, srdce a krvný tlak
- skontroluje, či nemáte prejavy infekcie - akákoľvek infekcia sa bude liečiť predtým, ako vám podajú Breyanzi
- skontroluje, či nemáte prejavy „choroby štep proti hostiteľovi“, ktorý môže nastať po transplantácii kmeňových buniek od inej osoby
- skontroluje kyselinu močovú v krvi a množstvo nádorových buniek, ktoré máte v krvi. To poukáže na možnosť rozvoja stavu nazývaného syndróm z rozpadu nádoru. Môžete dostať lieky, ktoré pomáhajú predchádzať tomuto stavu.
- skontroluje, či sa vám nezhoršuje rakovina
- skontroluje, či nemáte infekciu vyvolanú vírusom hepatitídy B, hepatitídy C alebo infekciu HIV.

Po podaní Breyanzi

- Ak zaznamenáte určité závažné vedľajšie účinky, musíte to ihneď povedať svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, pretože ich možno bude potrebné liečiť. Pozri časť 4 „Závažné vedľajšie účinky“.
- Váš lekár vám bude pravidelne kontrolovať krvný obraz, pretože počet krviniek sa môže znížiť.
- Zdržiavajte sa v blízkosti liečebného centra, v ktorom vám podali Breyanzi, počas minimálne 4 týždňov. Pozri časti 3 a 4.
- Nedarujte krv, orgány, tkanivá ani bunky na transplantáciu.

Požiadajú vás, aby ste sa na minimálne 15 rokov zapojili do registra s cieľom lepšie porozumieť dlhodobým účinkom Breyanzi.

Deti a dospievajúci

Breyanzi sa nesmie podávať deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov.

Iné lieky a Breyanzi

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Informácie o liekoch, ktoré vám podajú pred podaním Breyanzi, nájdete v časti 3.

Lieky, ktoré ovplyvňujú imunitný systém

Pred podaním Breyanzi povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak užívate akékoľvek lieky, ktoré oslabujú váš imunitný systém, ako sú:

- kortikosteroidy.

Je to z toho dôvodu, že tieto lieky môžu znížiť účinok Breyanzi.

Iné lieky na liečbu rakoviny

Niektoré lieky proti rakovine môžu znížiť účinok Breyanzi. Váš lekár zváži, či potrebujete iné lieky na liečbu rakoviny.

Živé očkovacie látky

Nesmú vám podať určité očkovacie látky nazývané živé očkovacie látky:

- v priebehu 6 týždňov pred podaním krátkeho cyklu chemoterapie (nazývanej lymfodeplečná chemoterapia) na prípravu vášho tela na podanie lieku Breyanzi
- počas liečby liekom Breyanzi
- po liečbe, kým sa bude váš imunitný systém zotavovať.

Ak potrebujete akékoľvek očkovania, povedzte to svojmu lekárovi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, ako vám budú podávať tento liek alebo lymfodeplečnú chemoterapiu.

Účinky Breyanzi u tehotných alebo dojčiacich žien nie sú známe a môže dôjsť k poškodeniu nenarodeného dieťaťa alebo dojčaťa.

- Ak budete tehotná alebo ak si myslíte, že ste tehotná po liečbe liekom Breyanzi, okamžite to povedzte svojmu lekárovi.
- Pred začatím liečby absolvujete tehotenský test. Breyanzi sa môže podávať, iba ak výsledky preukážu, že nie ste tehotná.

Potrebu používania antikoncepcie prekonzultujte so svojim lekárom.

Ak vám podávali Breyanzi, tehotenstvo prekonzultujte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neved'te vozidlá, neobsluhujte stroje ani nevykonávajte činnosti, pri ktorých sa vyžaduje pozornosť. počas minimálne 8 týždňov po liečbe. Breyanzi u vás môže vyvolať ospalosť, zníženie pozornosti a viesť ku zmätenosti a záchvatom (kŕčom).

Breyanzi obsahuje sodík, draslík a dimetylsulfoxid (DMSO)

Tento liek obsahuje až 12,5 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v injekčnej liekovke. To sa rovná 0,6 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. V rámci

jednej dávky je možné podať najviac 8 injekčných liekoviek tohto lieku, čo celkovo obsahuje 100 mg sodíka alebo 5 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

Tento liek obsahuje až 0,2 mmol (alebo 6,5 mg) draslíka v dávke. Ak vaše obličky nepracujú správne alebo ak ste na diéte s kontrolovaným obsahom draslíka, váš lekár vezme tento obsah draslíka do úvahy.

Tento liek obsahuje DMSO, ktorý môže vyvolať závažné reakcie z precitlivenosti.

3. Ako sa Breyanzi podáva

Karta pacienta

- Lekár vám poskytne kartu pacienta. Starostlivo si ju prečítajte a dodržiavajte pokyny v nej uvedené.
- Vždy ukážte kartu pacienta lekárovi alebo zdravotnej sestre, ktorých navštívite alebo ak idete do nemocnice.

Odbor krvi na prípravu Breyanzi z vašich bielych krviniek

Breyanzi je vyrobené z vašich vlastných bielych krviniek.

- Lekár vám hadičkou (cez katéter) zavedenou do žily odoberie časť krvi. Určité biele krvinky sa oddelia od krvi. Zvyšnú časť krvi vám vrátia späť do tela. Nazýva sa to „leukaferéza“ a môže trvať 3 až 6 hodín. Tento postup môže byť potrebné zopakovať.
- Potom sa biele krvinky odošlú na prípravu Breyanzi.

Iné lieky, ktoré dostanete pred podaním Breyanzi

- Niekoľko dní pred podaním Breyanzi absolvujete krátky cyklus chemoterapie. Týmto sa odstráni vaše existujúce biele krvinky.
- Krátko pred podaním Breyanzi vám podajú paracetamol a antihistaminikum. Týmto sa zníži riziko výskytu reakcií na infúziu a horúčky.

Ako sa Breyanzi podáva

- Váš lekár skontroluje, či Breyanzi vyrobili z vašej vlastnej krvi, a to tak, že skontroluje, či sa identifikačné údaje pacienta uvedené na štítkoch lieku zhodujú s vašimi údajmi.
- Breyanzi sa podáva vo forme infúzie (odkvapkávaním) cez hadičku do žily.
- Podajú vám infúzie CD8 pozitívnych buniek, po ktorých budú ihneď nasledovať infúzie CD4 pozitívnych buniek. Čas podávania infúzie sa bude líšiť, ale zvyčajne bude trvať menej ako 15 minút pri každom z 2 typov buniek.

Po podaní Breyanzi

- Zdržiavajte sa v blízkosti liečebného centra, v ktorom vám podali Breyanzi - minimálne 4 týždne.
- Počas prvého týždňa po liečbe bude potrebné, aby ste sa vrátili do liečebného centra 2 až 3-krát, aby váš lekár mohol skontrolovať, či liečba účinkuje a aby vám pomohol, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky. Pozri časti 2 a 4.

Ak vynecháte návštevu

Čo najskôr zatelefonujte svojmu lekárovi alebo do zdravotníckeho zariadenia a dohodnite si nový termín.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak po podaní Breyanzi spozorujete ktorýkoľvek z nasledovných vedľajších účinkov:

- horúčka, zimnica alebo tras, pocit únavy, rýchly alebo nerovnomerný tlkot srdca, pocit závratu a dýchavičnosť – môžu to byť prejavy závažného problému nazývaného „syndróm uvoľňovania cytokínov“
- zmätenosť, znížená bdelosť (znížená vnímavosť), ťažkosti s rečou alebo spomalená reč, tras (tremor), pocit úzkosti, pocit závratu a bolesť hlavy – môžu to byť príznaky stavu nazývaného syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS) alebo prejavy problémov s nervovým systémom
- pocit tepla, horúčka, zimnica alebo triaška – môžu to byť prejavy infekcie
Infekcie môžu byť spôsobené:
 - nízkymi hodnotami bielych krviniek, ktoré bojujú proti infekciám alebo
 - nízkymi hladinami protilátok nazývaných „imunoglobulíny“
- pocit veľkej únavy, slabosti alebo dýchavičnosť – môžu to byť prejavy nízkych hladín červených krviniek (anémia)
- častejšie krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín – môžu to byť prejavy nízkeho počtu krvných buniek známych ako krvné doštičky.

Ak spozorujete ktorýkoľvek z vyššie uvedených vedľajších účinkov po podaní Breyanzi, ihneď to povedzte svojmu lekárovi, pretože možno budete potrebovať urgentnú lekársku starostlivosť.

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Veľmi časté: môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb

- ťažkosti so spánkom
- nízky krvný tlak vrátane prejavov, ako sú závrat, mdloba alebo zmena zraku
- kašeľ
- pocit na vracanie alebo vracanie
- hnačka alebo zápcha
- bolesť žalúdka
- opuchnuté členky, ruky, nohy a tvár.

Časté: môžu postihnúť menej ako 1 z 10 osôb

- problémy s rovnováhou alebo chôdzou
- vysoký krvný tlak, ktorého prejavy môžu byť veľmi silná bolesť hlavy, potenie alebo problémy so spánkom
- zmeny videnia
- zmeny v spôsobe vnímania chuti
- mozgová porážka alebo malá mozgová porážka
- trpnutie alebo brnenie v nohách alebo rukách
- kŕče alebo záchvaty (kŕče)
- krvné zrazeniny alebo problémy so zrážavosťou krvi
- krvácanie do čriev
- močenie menšieho množstva moču
- reakcie na infúziu – ako je pocit závratu, horúčka a dýchavičnosť
- nízke hladiny fosfátov v krvi
- nízke hladiny kyslíka v krvi
- vyrážka.

Menej časté: môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 osôb

- nový druh rakoviny s pôvodom v jednom druhu bielych krviniek nazývaných T-bunky (sekundárna malignita T-bunkového pôvodu)

- rýchly rozpad nádorových buniek, čo spôsobí uvoľnenie toxických látok do krvného obehu – prejavom môže byť tmavý moč s príznakmi nevoľnosti alebo bolesti v oblasti žalúdka
- závažný zápalový stav – medzi príznaky môže patriť horúčka, vyrážka, zväčšenie pečene, sleziny a lymfatických uzlín
- srdcová slabosť, ktorá môže spôsobiť dýchavičnosť a opuch členkov
- tekutina v okolí pľúc
- slabosť tvárových svalov
- opuch mozgu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Breyanzi

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuliach a štítku injekčnej liekovky po EXP.

Uchovávať zmrazené v plynnej fáze tekutého dusíka ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Breyanzi obsahuje

- Liečivo je lizokabtagén-maraleucel. Každá 4,6 ml injekčná liekovka obsahuje disperziu CAR-pozitívnych životaschopných T buniek (zložku CD8-pozitívnych buniek alebo zložku CD4-pozitívnych buniek) so silou každej zo zložiek buniek $1,1 \times 10^6$ až 70×10^6 CAR-pozitívnych životaschopných T buniek/ml. Každá zložka CD8-pozitívnych buniek alebo CD4-pozitívnych buniek sa môže nachádzať až v 4 injekčných liekovkách v závislosti od koncentrácie lieku konzervovaného mrazením.
- Ďalšie zložky (pomocné látky) sú Cryostor CS10 (obsahuje dimetylsulfoxid alebo DMSO), chlorid sodný, glukonát sodný, octan sodný, trihydrát; chlorid draselný, chlorid horečnatý, ľudský albumín, N-acetyl-DL-tryptofán, kyselina kaprylová, voda na injekcie. Pozri časť 2 „Breyanzi obsahuje sodík, draslík a dimetylsulfoxid (DMSO)“.

Tento liek obsahuje geneticky upravené ľudské krvinky.

Ako vyzerá Breyanzi a obsah balenia

Breyanzi je bunková infúzna disperzia. Dodáva sa v injekčných liekovkách s mierne nepriehľadnou až nepriehľadnou bezfarebnou až žltou alebo hnedo-žltou disperziou. Každá injekčná liekovka obsahuje 4,6 ml bunkovej disperzie zložiek CD8 pozitívnych alebo CD4 pozitívnych buniek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

BMS Netherlands Operations B.V.

Francois Aragostraat 2
2342 DK Oegstgeest
Holandsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:Opatrenia pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku

Breyanzi sa musí v rámci zariadenia prepravovať v uzatvorených, nerozbitných, nepriepustných obaloch.

Tento liek obsahuje ľudské krvné bunky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú s Breyanzi, musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (nosiť rukavice, ochranné oblečenie a ochranné okuliare), aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.

Príprava pred podávaním***Pred rozmrazením injekčných liekoviek***

- Overte, či sa totožnosť pacienta zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta na zásielke.
- Breyanzi pozostáva z CAR-pozitívnych životaschopných T buniek vo forme oddelených bunkových zložiek CD8+ a CD4+; pre každú zložku buniek je osobitný certifikát o uvoľnení na infúziu (*release for infusion certificate*, RfIC). V RfIC (pripevnenom vo vnútri zásielky) si prečítajte informácie o počte injekčných striekačiek, ktoré budete potrebovať a objeme bunkových zložiek CD8+ a CD4+, ktorý sa má podať (štítky injekčných striekačiek sú poskytnuté s RfIC).
- Čas začatia podávania infúzie vopred potvrdte a upravte čas začatia rozmrazovania Breyanzi tak, aby bol k dispozícii, keď bude pacient pripravený.

Poznámka: Po vybratí injekčných liekoviek s CAR-pozitívnymi životaschopnými T bunkami (zložky buniek CD8+ a CD4+) zo zmrazovacej skladovacej jednotky sa musí kompletne rozmrazenie a podanie buniek vykonať v priebehu 2 hodín.

Rozmrazovanie injekčných liekoviek

- Overte, či sa totožnosť pacienta zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta na vonkajšej škatuli a v certifikáte o uvoľnení na infúziu (RfIC).
- Vyberte škatuľu so zložkou buniek CD8+ a škatuľu so zložkou buniek CD4+ z vonkajšej škatule.

- Otvorte každú vnútornú škatuľu a vizuálne skontrolujte poškodenie injekčnej liekovky (injekčných liekoviek). Ak sú injekčné liekovky poškodené, kontaktujte spoločnosť.
- Opatrne vyberte injekčné liekovky zo škatúľ, položte injekčné liekovky na ochrannú podložku s bariérou a rozmrazujte pri izbovej teplote. Všetky injekčné liekovky rozmrazujte v rovnakom čase. **Dajte pozor, aby zložky buniek CD8+ a CD4+ zostali oddelené.**

Príprava dávky

- Na základe koncentrácie CAR-pozitívnych životaschopných T buniek v každej zložke môže byť na kompletnú dávku potrebných viac ako jedna injekčná liekovka z každej zložky buniek CD8+ a CD4+. Pre každú prijatú injekčnú liekovku so zložkou buniek CD8+ alebo CD4+ sa má pripraviť osobitná injekčná striekačka.

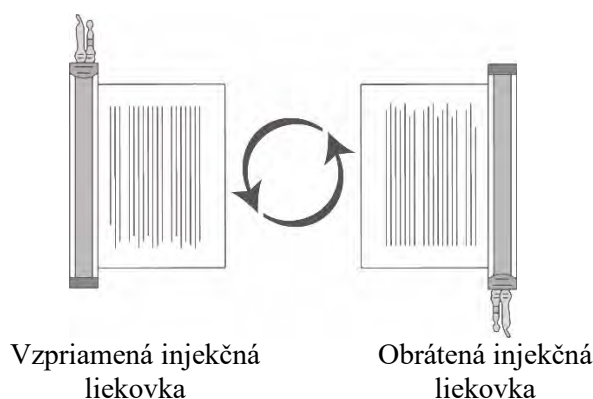
Poznámka: Objem na natiahnutie a podanie infúzie môže byť rozdielny pre každú zložku.

- Každá 5 ml injekčná liekovka obsahuje celkový extrahovateľný objem 4,6 ml T buniek zložky CD8+ alebo CD4+. Na RFI certifikáte každej zložky je uvedený objem (ml) buniek, ktorý sa má natiahnuť do každej injekčnej striekačky. Na natiahnutie určeného objemu z každej injekčnej liekovky používajte podľa potreby čo najmenšie (1 ml až 5 ml) striekačky so špičkou Luer-lock. Pre objemy menšie ako 3 ml sa nemá používať 5 ml injekčná striekačka.
- **Najprv pripravte injekčnú striekačku (injekčné striekačky) so zložkou buniek CD8+.** Overte, že sa totožnosť pacienta na štítku injekčnej striekačky pre zložkou buniek CD8+ zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta na injekčnej liekovke so zložkou buniek CD8+. Pred natiahnutím požadovaného objemu do injekčnej striekačky (injekčných striekačiek) nalepte štítok injekčnej striekačky zložky buniek CD8+ na injekčnú striekačku (injekčné striekačky).
- Proces zopakujte pre zložku buniek CD4+.

Poznámka: Je dôležité overiť si, že natiahnutý objem každej zložky buniek zodpovedá objemu uvedenému v príslušnom certifikáte o uvoľnení na infúziu (RfIC).

Natiahnutie požadovaného objemu buniek z každej injekčnej liekovky do osobitnej injekčnej striekačky sa má vykonať podľa nasledovných pokynov:

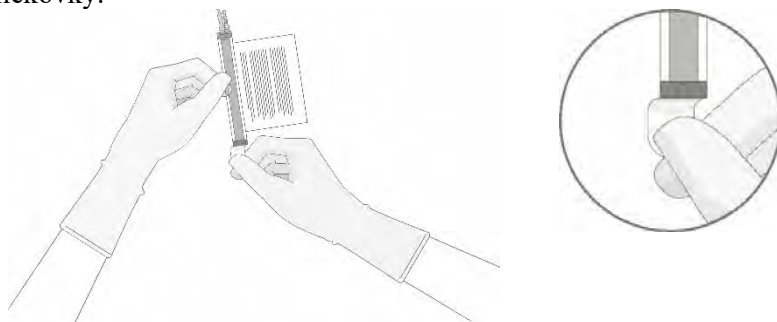
1. Držte rozmrazenú injekčnú liekovku (injekčné liekovky) vzpriamene a injekčnú liekovku (injekčné liekovky) jemne obracajte, aby sa bunkový produkt premiešal. Ak sú prítomné zhluky, pokračujte v obracaní injekčnej liekovky (injekčných liekoviek), až kým sa zhluky nerozpustia a bunky sa budú javiť rovnomerne resuspendované.



2. Vizuálne skontrolujte poškodenie alebo netesnosti rozmrazenej injekčnej liekovky (rozmrazených injekčných liekoviek). Ak je injekčná liekovka poškodená alebo ak sa zhluky nerozpustia, nepoužívajte ju a kontaktujte spoločnosť. Roztok v injekčnej liekovke má byť mierne nepriehľadný až nepriehľadný, bezfarebný až žltý alebo hnedo-žltý.

3. Z dna injekčnej liekovky odstráňte polyalumíniový kryt (ak je prítomný) a septum potrite tampónom s obsahom alkoholu. Pred použitím nechajte vysušiť vzduchom.

POZNÁMKA: Neprítomnosť polyalumíniového krytu neovplyvňuje sterilitu injekčnej liekovky.

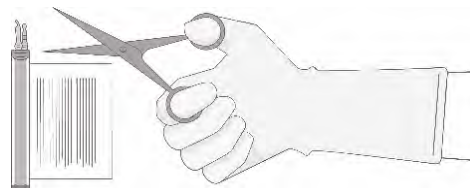


4. Pri držaní injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) vzpriamene, prestrihnite zapečatenie na hadičke na hornom konci injekčnej liekovky bezprostredne nad filtrom na otvorenie vzduchového ventilu injekčnej liekovky.

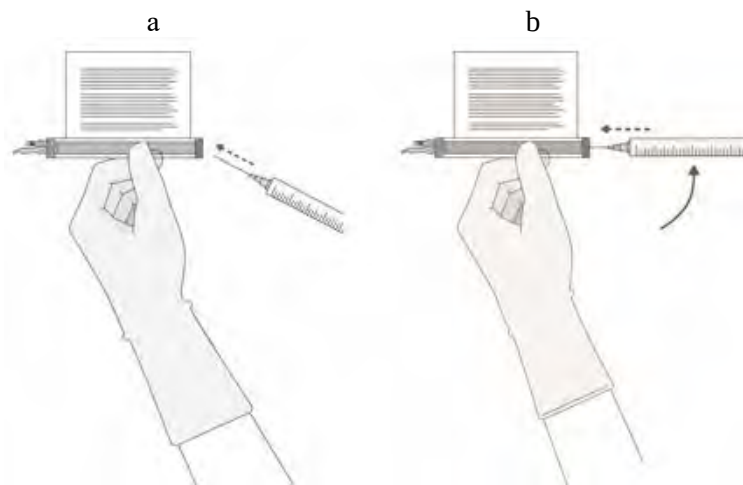
POZNÁMKA: Dajte pozor, aby ste vybrali správnu hadičku s filtrom. Prestrihnite LEN hadičku s filtrom.



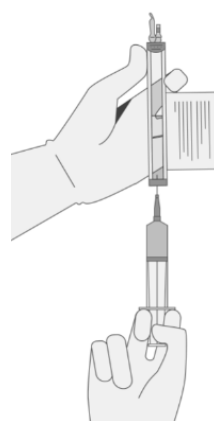
TU PRESTRIHNÚŤ
Filter



5. Držte 1-1 ½ palcovú injekčnú ihlu 20 G otvorom špičky injekčnej ihly ďalej od septa odoberacieho otvoru (portu).
- Zasuňte injekčnú ihlu do septa pod uhlom 45 °-60 °, aby ste prepichli septum odoberacieho otvoru.
 - Pri vnikajú injekčnej ihly do injekčnej liekovky, postupne zväčšujte uhol.



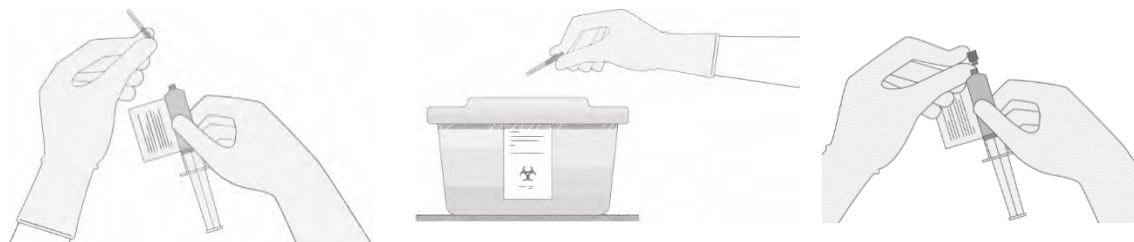
6. BEZ natáhovania vzduchu do injekčnej striekačky pomaly natiahnite cieľový objem (ako je uvedený v certifikáte o uvoľnení na infúziu (RfIC)).



7. Pred ďalším pokračovaním dôkladne skontrolujte prítomnosť organických zvyškov v injekčnej striekačke. Ak sú prítomné organické zvyšky, kontaktujte spoločnosť.
8. Overte, že objem zložiek buniek CD8+/CD4+ zodpovedá objemu danej zložky uvedenému v certifikáte o uvoľnení na infúziu (RfIC).

Po overení objemu držte injekčnú liekovku a injekčnú striekačku v horizontálnej polohe a z injekčnej liekovky oddel'te injekčnú striekačku/injekčnú ihlu.

Opatrne oddel'te injekčnú ihlu od injekčnej striekačky a injekčnú striekačku uzatvorte uzáverom.



9. Nadalej držte injekčnú liekovku v horizontálnej polohe a vráťte ju do škatule, aby sa zabránilo úniku roztoku z injekčnej liekovky.
10. Všetku nepoužitú časť Breyanzi zlikvidujte.

Podávanie

- NEpoužívajte leukodeplečný filter.
- Zabezpečte, aby pred podaním infúzie a počas obdobia zotavovania sa boli k dispozícii tocilizumab a vybavenie na naliehavé situácie. Vo výnimočných prípadoch, keď tocilizumab nie je k dispozícii z dôvodu nedostatku, ktorý je uvedený v katalógu nedostatkových liekov Európskej agentúry pre lieky, zabezpečte, aby boli na mieste dostupné vhodné alternatívne opatrenia na liečbu CRS namiesto tocilizumabu.
- Potvrďte, že sa totožnosť pacienta zhoduje s identifikačnými údajmi pacienta na štítku injekčnej striekačky dodanom v príslušnom RfIC.
- Po natinutí lieku Breyanzi do injekčných striekačiek ich podajte čo najskôr. Celkový čas medzi vybratím Breyanzi zo zmrazovacej skladovacej jednotky do podania pacientovi nemá presiahnuť 2 hodiny.
- Na preplachovanie všetkých hadičiek infúznej súpravy pred a po podaní každej zložky buniek CD8+ alebo CD4+ použite injekčný roztok 0,9 % (9 mg/ml) chloridu sodného.
- Ako prvú podajte zložku buniek CD8+. Celý objem zložky buniek CD8+ sa podáva intravenózne, s rýchlosťou infúzie približne 0,5 ml/minútu, použije sa nebližší port alebo rozvojka (Y-rameno).
- Ak je na dosiahnutie plnej dávky zložky buniek CD8+ potrebná viac ako jedna injekčná striekačka, podajte objem každej injekčnej striekačky hneď po sebe, bez akéhokoľvek časového odstupu medzi podaním obsahov jednotlivých injekčných striekačiek (s výnimkou klinického dôvodu na pozdržanie dávky, napr. reakcie na infúziu). Po podaní zložky buniek CD8+ prepláchnite hadičky injekčným roztokom 0,9 % (9 mg/ml) chloridu sodného.
- Zložku buniek CD4+ podajte ihneď po ukončení podania zložky buniek CD8+. Použite pri tom rovnaké kroky a rýchlosť infúzie, ako sú opísané pre zložku buniek CD8+. Po podaní zložky buniek CD4+ prepláchnite hadičky injekčným roztokom 0,9 % (9 mg/ml) chloridu sodného. Použite dostatok preplachovacieho roztoku na vyčistenie hadičiek a i.v. katétra v celej dĺžke. Trvanie infúzie bude rôzne a bude pre každú zložku zvyčajne trvať kratšie ako 15 minút.

Opatrenia v prípade náhodného vystavenia sa lieku

V prípade náhodného vystavenia sa lieku sa musia dodržiavať národné požiadavky na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s Breyanzi, sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Opatrenia na likvidáciu lieku

S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s Breyanzi (tuhý a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať ako s potenciálne infekčným odpadom a musí sa likvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.