

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ buněk/ml / $1,1-70 \times 10^6$ buněk/ml infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

2.1 Obecný popis

Breyanzi (lisocabtagenum maraleucelum) je přípravek cílený proti antigenu CD19 na bázi geneticky modifikovaných autologních buněk, který se skládá z purifikovaných CD8⁺ a CD4⁺ T-lymfocytů v definovaném poměru, které byly samostatně transdukovány *ex vivo* pomocí replikačně nekompetentního lentivirového vektoru a které exprimují anti-CD19 chimérický antigenní receptor (*chimeric antigen receptor*, CAR), tvořený vazebnou doménou jednořetězcového variabilního fragmentu (scFv) myši CD19-specifické monoklonální protilátky (mAb; FMC63), částí 4-1BB kostimulační koncové domény a CD3 zeta (ζ) signalizačních domén a nefunkčním zkráceným receptorem epidermálního růstového faktoru (*truncated epidermal growth factor receptor*, EGFRt).

2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Přípravek Breyanzi obsahuje CAR-pozitivní životaschopné T-lymfocyty s definovaným poměrem buněčných složek CD8⁺ a CD4⁺:

Buněčná složka CD8⁺

Jedna injekční lahvička obsahuje lisocabtagenum maraleucelum, jehož koncentrace autologních T-lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi anti-CD19 chimérického antigenního receptoru (životaschopných CAR-pozitivních T-lymfocytů) je specifická pro danou výrobní šarži. Léčivý přípravek je zabalen v jedné nebo více injekčních lahvičkách obsahujících buněčnou disperzi $5,1-322 \times 10^6$ životaschopných CAR-pozitivních T-lymfocytů ($1,1-70 \times 10^6$ životaschopných CAR-pozitivních T-lymfocytů/ml) suspendovaných v kryokonzervačním roztoku.

Jedna injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné složky CD8⁺.

Buněčná složka CD4⁺

Jedna injekční lahvička obsahuje lisocabtagenum maraleucelum, jehož koncentrace autologních T-lymfocytů geneticky modifikovaných k expresi anti-CD19 chimérického antigenního receptoru (životaschopných CAR-pozitivních T-lymfocytů) je specifická pro danou výrobní šarži. Léčivý přípravek je zabalen v jedné nebo více injekčních lahvičkách obsahujících buněčnou disperzi $5,1-322 \times 10^6$ životaschopných CAR-pozitivních T-lymfocytů ($1,1-70 \times 10^6$ životaschopných CAR-pozitivních T-lymfocytů/ml) suspendovaných v kryokonzervačním roztoku.

Jedna injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné složky CD4⁺.

Pro získání dávky přípravku Breyanzi může být zapotřebí více než jedna injekční lahvička buněčné složky CD8⁺ a/nebo buněčné složky CD4⁺. Celkový objem, jenž má být podán, a potřebný počet injekčních lahviček se může u každé buněčné složky lišit.

Kvantitativní údaje, včetně počtu injekčních lahviček (viz bod 6), který má být podán, jsou pro každou buněčnou složku léčivého přípravku uvedeny v příloženém propouštěcím certifikátu infuze (*release for infusion certificate*, RfIC) nacházejícím se na víku kryopřepravky používané pro přepravu. RfIC na

základě koncentrace kryoprezervovaných CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů každé složky uvádí celkový objem, jenž má být podán, potřebný počet injekčních lahviček a objem, jenž má být podán z každé injekční lahvičky.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje v jedné injekční lahvičce 12,5 mg sodíku, 6,5 mg draslíku a 0,35 ml (7,5 % V/V) dimethylsulfoxidu (viz bod 4.4).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní disperze (infuze).

Mírně neprůhledná až neprůhledná, bezbarvá až žlutá nebo hnědavě žlutá disperze.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Breyanzi je indikován k léčbě dospělých pacientů s difúzním velkobuněčným B-lymfomem (*diffuse large B-cell lymphoma*, DLBCL), B-buněčným lymfomem vysokého stupně (*high grade B-cell lymphoma*, HGBCL), primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) a folikulárním lymfomem stupně 3B (*follicular lymphoma grade 3B*, FL3B), u nichž došlo k relapsu onemocnění v průběhu 12 měsíců od ukončení chemoimunoterapie první linie nebo jsou na tuto léčbu refrakterní.

Přípravek Breyanzi je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním DLBCL, PMBCL a FL3B po dvou nebo více liniích systémové terapie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Breyanzi musí být podáván ve kvalifikovaném zdravotnickém zařízení s oprávněním k této léčbě (kvalifikované léčebné centrum).

Léčba má být zahájena podle pokynů a pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou hematologických malignit, který musí být vyškolen k podávání přípravku Breyanzi a léčbě pacientů tímto léčivým přípravkem.

Před podáním infuze přípravku Breyanzi musí být pro každého pacienta k dispozici alespoň jedna dávka tocilizumabu pro použití v případě výskytu syndromu z uvolnění cytokinů (*cytokine release syndrome*, CRS) a dále vybavení pro neodkladnou péči. Zdravotnické zařízení musí mít přístup k dalším dávkám tocilizumabu do 8 hodin od podání každé předchozí dávky. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí být před podáním infuze k dispozici jiné vhodné alternativy k léčbě CRS namísto tocilizumabu.

Dávkování

Přípravek Breyanzi je určen pro autologní použití (viz bod 4.4).

Léčba spočívá v podání jedné dávky infuze obsahující infuzní disperzi CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů v jedné nebo více injekčních lahvičkách.

Cílová dávka je 100×10^6 CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů (s cílovým poměrem buněčné složky CD4+ k buněčné složce CD8+ 1 : 1) v rozmezí $44-120 \times 10^6$ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů. Další informace týkající se dávky naleznete v příloženém propouštěcím certifikátu infuze (RfIC).

Dostupnost přípravku Breyanzi musí být potvrzena před zahájením režimu lymfodepleční chemoterapie.

Před podáním lymfodepleční chemoterapie a přípravku Breyanzi musí být pacienti znovu klinicky vyšetřeni, zda se nevyskytly žádné důvody pro odložení léčby (viz bod 4.4).

Příprava před léčbou (lymfodepleční chemoterapie)

Lymfodepleční chemoterapii tvořenou cyklofosfamidem v dávce $300 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ a fludarabinem v dávce $30 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ je nutné podávat intravenózně po dobu 3 dní. Informace o úpravě dávky v případě poruchy funkce ledvin najdete v souhrnu údajů o přípravku pro fludarabin a cyklofosfamid.

Přípravek Breyanzi se má podat 2 až 7 dní po dokončení lymfodepleční chemoterapie.

Pokud mezi dokončením lymfodepleční chemoterapie a infuzí přípravku Breyanzi dojde k prodlevě delší než 2 týdny, je třeba pacienta před podáním infuze přeléčit lymfodepleční chemoterapií (viz bod 4.4).

Premedikace

K minimalizaci potenciální reakce na infuzi se doporučuje, aby byli pacienti premedikováni paracetamolem a difenhydraminem (25-50 mg, intravenózně nebo perorálně) nebo jiným H1 antihistaminikem 30 až 60 minut před podáním infuze přípravku Breyanzi.

Je nutné se vyvarovat profylaktického používání systémových kortikosteroidů, neboť jejich používání může interferovat s působením přípravku Breyanzi (viz bod 4.4).

Monitorování po infuzi

- Pacienty je nutné zkontrolovat 2 až 3krát během prvního týdne po infuzi, zda se u nich nevyskytnou známky a příznaky potenciálního CRS, neurologických příhod a jiných toxicit. Lékaři mají zvážit hospitalizaci při prvních známkách nebo příznacích CRS a/nebo neurologických příhod.
- Frekvenci sledování pacienta po uplynutí prvního týdne má určit lékař a ve sledování je třeba pokračovat po dobu minimálně 4 týdnů po infuzi.
- Pacienty je třeba poučit, aby po dobu nejméně 4 týdnů po infuzi zůstali v blízkosti zdravotnického zařízení s oprávněním k této léčbě.

Zvláštní populace

Pacienti s infekcí virem lidské imunodeficiency (HIV), virem hepatitidy B (HBV) a virem hepatitidy C (HCV)

Nejsou k dispozici žádné klinické zkušenosti u pacientů s aktivní infekcí HIV, HBV nebo HCV.

Vyšetření na HIV, aktivní HBV a aktivní HCV musí být provedeno před odběrem buněk na výrobu přípravku. Materiál získaný od pacientů s aktivní infekcí HIV nebo aktivní infekcí HCV při leukaferéze nebude použit k výrobě přípravku (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu $\leq 30 \text{ ml/min}$) nejsou žádné klinické zkušenosti.

Starší pacienti

U pacientů starších 65 let není nutná úprava dávkování.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Breyanzi u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly dosud stanoveny.

Způsob podání

Přípravek Breyanzi je určen pouze k intravenóznímu podání.

Příprava přípravku Breyanzi

Před rozmrazením injekčních lahviček musí být potvrzeno, že totožnost pacienta je shodná s identifikačními údaji pacienta na přepravním obalu, vnější krabičce a propouštěcím certifikátu infuze (RfIC). Celkový počet injekčních lahviček určený k podání musí být rovněž potvrzen identifikačními údaji pacienta na štítku specifickém pro pacienta, umístěném na propouštěcím certifikátu infuze (RfIC) (viz bod 4.4). V případě jakéhokoli rozporu mezi informacemi na štítku a identifikačními údaji pacienta je nutné ihned kontaktovat společnost.

Podání

- **NEPOUŽÍVEJTE** leukodepleční filtr.
- Ujistěte se, že jsou před podáním infuze a během období rekonvalescence k dispozici tocilizumab nebo vhodné alternativy pro výjimečný případ, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, a pohotovostní vybavení.
- Potvrďte, že totožnost pacienta odpovídá identifikačním údajům pacienta na štítku stříkačky dodávaném na příslušném propouštěcím certifikátu infuze (RfIC).
- Po natažení složek přípravku Breyanzi do stříkaček přípravek podejte co nejdříve. Celková doba od vyjmutí z mrazicí skladovací jednotky do podání pacientovi nesmí přesáhnout 2 hodiny.

Podrobné pokyny k přípravě, podání, opatřením přijatým v případě náhodné expozice a k likvidaci přípravku Breyanzi, viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Je nutné vzít v úvahu kontraindikace lymfodepleční chemoterapie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Musí být splněny požadavky na sledovatelnost buněčných léčivých přípravků pro moderní terapii. Aby byla zajištěna sledovatelnost, musí být název přípravku, číslo šarže a jméno léčeného pacienta uchovávány po dobu 30 let od data vypršení doby použitelnosti přípravku.

Autologní použití

Přípravek Breyanzi je určen výhradně k autolognímu použití a za žádných okolností nesmí být podáván jiným pacientům. Přípravek Breyanzi nesmí být podán, pokud informace na štítcích přípravku a propouštěcím certifikátu infuze (RfIC) neodpovídají totožnosti pacienta.

Důvody pro odložení léčby

Vzhledem k rizikům spojeným s léčbou přípravkem Breyanzi je nutné podání infuze odložit, pokud má pacient některý z následujících stavů:

- Nevyřešené závažné nežádoucí účinky (především plicní příhody, srdeční příhody nebo hypotenzi), včetně příhod po předcházející chemoterapii.
- Aktivní nekontrolované infekce nebo zánětlivá onemocnění.
- Aktivní reakce štěpu proti hostiteli (graft-versus-host disease, GVHD).

Dojde-li k odložení infuze přípravku Breyanzi, postupujte podle bodu 4.2.

Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

Pacienti léčení přípravkem Breyanzi nesmí darovat krev, orgány, tkáně a buňky k transplantaci.

Lymfom centrální nervové soustavy (CNS)

Nejsou žádné zkušenosti s používáním přípravku Breyanzi u pacientů s primárním lymfomem CNS. S používáním přípravku Breyanzi u sekundárního lymfomu CNS jsou jen omezené klinické zkušenosti (viz bod 5.1).

Předchozí léčba přípravky anti-CD19 terapie

S používáním přípravku Breyanzi u pacientů s předchozí expozicí terapii zaměřené na CD19 jsou jen omezené klinické zkušenosti (viz bod 5.1). Klinické údaje týkající se CD19-negativních pacientů léčených přípravkem Breyanzi jsou omezené. Pacienti s imunohistochemicky prokázanou CD19-negativitou mohou stále exprimovat CD19. Je třeba zvážit potenciální rizika a přínosy spojené s léčbou CD19-negativních pacientů přípravkem Breyanzi.

Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

Po infuzi přípravku Breyanzi se může objevit CRS, včetně fatálních nebo život ohrožujících reakcí. U pacientů, kteří podstoupili jednu předchozí linii léčby velkobuněčného B-lymfomu (LBCL), byl medián doby do nástupu 4 dny (rozmezí: 1 až 63 dní, přičemž horní hodnota byla zaznamenána u jednoho pacienta v důsledku nástupu CRS bez horečky). U pacientů, kteří podstoupili dvě nebo více předchozích linií terapie LBCL, byl medián doby do nástupu 4 dny (rozmezí: 1 až 14 dní). Méně než polovina všech pacientů léčených přípravkem Breyanzi zaznamenala určitý stupeň CRS (viz bod 4.8).

V klinických studiích byla vysoká nádorová zátěž před infuzí přípravku Breyanzi spojena s vyšším výskytem CRS.

CRS po infuzi přípravku Breyanzi byl léčen tocilizumabem a/nebo kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Sledování a léčba CRS

CRS je nutné identifikovat na základě klinických projevů. U pacientů je nutné vyšetřit a léčit jiné příčiny horečky, hypoxie a hypotenze.

Alespoň jedna dávka tocilizumabu na pacienta musí být k dispozici na pracovišti před infuzí přípravku Breyanzi. Léčebné centrum musí mít zajištěnou dostupnost další dávky tocilizumabu do 8 hodin od podání každé předchozí dávky. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí mít léčebné centrum přístup k jiným vhodným alternativám léčby CRS, namísto tocilizumabu. U pacientů je nutné po dobu prvního týdne po podání infuze přípravku Breyanzi v kvalifikovaném léčebném centru 2 až 3krát překontrolovat možné známky a příznaky CRS. Frekvenci sledování pacienta po uplynutí prvního týdne má určit lékař a ve sledování je třeba pokračovat po dobu minimálně 4 týdnů po infuzi. Pacienty je třeba poučit, že v případě jakýchkoli známek nebo příznaků CRS musí ihned vyhledat lékařskou pomoc a být okamžitě léčeni.

Při prvních známkách CRS je nutné zahájit podpůrnou léčbu, léčbu tocilizumabem nebo tocilizumabem a kortikosteroidy, jak je uvedeno v tabulce 1. Po podání tocilizumabu a kortikosteroidů může přípravek Breyanzi pokračovat v expanzi (viz bod 5.2).

U pacientů, které postihne CRS, je nutné až do vymizení příznaků důkladně sledovat funkci srdce a ostatních orgánů. V případě závažného nebo život ohrožujícího CRS je třeba zvážit sledování na úrovni jednotky intenzivní péče a podpůrnou léčbu.

U pacientů s těžkým nebo na léčbu nereagujícím CRS je třeba zvážit, zda nedošlo k hemofagocytující lymfohistiocytóze / syndromu aktivace makrofágů (HLH/MAS). Léčbu HLH/MAS je třeba zajistit v souladu s doporučenými postupy zdravotnického zařízení.

Pokud během CRS existuje podezření na souběžnou neurologickou toxicitu, je třeba podat:

- kortikosteroidy za použití agresivnější intervence podle stupňů CRS a neurologické toxicity v tabulce 1 a 2,
- tocilizumab podle stupně CRS v tabulce 1,
- antikonvulziva podle stupně neurologické toxicity v tabulce 2.

Tabulka 1: Stupně CRS a pokyny k jeho léčbě

Stupeň CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidy ^b
1. stupeň Horečka	Objeví-li se 72 a více hodin po infuzi, podávejte symptomatickou léčbu. Objeví-li se do 72 hodin po infuzi, zvažte i.v. podávání tocilizumabu v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).	Objeví-li se 72 a více hodin po infuzi, podávejte symptomatickou léčbu. Objeví-li se do 72 hodin po infuzi, zvažte i.v. podávání dexamethasonu v dávce 10 mg každých 24 hodin.
2. stupeň Příznaky vyžadují a reagují na střední intervenci. Horečka, potřeba kyslíku nižší než 40 % podílu vdechovaného kyslíku (FiO ₂), nebo hypotenze odpovídající na podání tekutin nebo nízké dávky jednoho vazopresiva nebo orgánová toxicita 2. stupně.	Podávejte i.v. tocilizumab v dávce 8 mg/kg po dobu 1 hodiny (dávka nesmí přesáhnout 800 mg).	Objeví-li se 72 a více hodin po infuzi, zvažte i.v. podání dexamethasonu v dávce 10 mg každých 12 až 24 hodin. Objeví-li se do 72 hodin po infuzi, podávejte dexamethason v dávce 10 mg i.v. každých 12 až 24 hodin.
	Pokud nedojde ke zlepšení do 24 hodin nebo dojde k rychlé progresi, zopakujte podávání tocilizumabu a zvýšte dávku a frekvenci dexamethasonu (10–20 mg i.v. každých 6 až 12 hodin). Pokud nedojde ke zlepšení nebo bude pokračovat rychlá progres, podejte maximální dávku dexamethasonu a v případě potřeby přejděte na methylprednisolon ve vysoké dávce 2 mg/kg. Po 2 dávkách tocilizumabu zvažte alternativní imunosupresiva. Nepřekročte 3 dávky tocilizumabu za 24 hodin nebo 4 dávky celkem.	

Stupeň CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidy ^b
3. stupeň Príznaky vyžadují a reagují na agresivní intervenci. Horečka, potřeba kyslíku větší nebo rovna 40 % FiO ₂ nebo hypotenze vyžadující vysokou dávku nebo kombinaci vasopresiv nebo orgánová toxicita 3. stupně nebo transaminitida 4. stupně.	Podle stupně 2.	Podávejte dexamethason v dávce 10 mg i.v. každých 12 hodin.
	Pokud nedojde ke zlepšení do 24 hodin nebo dojde k rychlé progresi CRS, postupně zvyšujte dávku tocilizumabu a kortikosteroidů podle stupně 2.	
4. stupeň Život ohrožující příznaky. Potřeba podpory mechanickou ventilací nebo kontinuální venovenózní hemodialýzy (<i>continuous veno-venous haemodialysis</i> , CVVHD) nebo orgánová toxicita 4. stupně (s výjimkou transaminitidy).	Podle stupně 2.	Podávejte dexamethason v dávce 20 mg i.v. každých 6 hodin.
	Pokud nedojde ke zlepšení během 24 hodin nebo dojde k rychlé progresi CRS, postupně zvyšujte dávku tocilizumabu a kortikosteroidů podle stupně 2.	

^a Lee a kol., 2014.

^b V případě zahájení podávání kortikosteroidů pokračujte do podání alespoň 3 dávek nebo do úplného vymizení příznaků a zvažte snížení dávky kortikosteroidů.

Neurologické nežádoucí účinky

Po léčbě přípravkem Breyanzi se objevila neurologická toxicita, včetně syndromu neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (*immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), která může být fatální nebo život ohrožující, a to souběžně s CRS, po vymizení CRS nebo i v případě absence CRS. U pacientů, kteří podstoupili jednu předchozí linii léčby LBCL, byl medián doby do nástupu první příhody 8 dní (rozmezí: 1 až 63 dní) a u pacientů, kteří podstoupili dvě nebo více předchozích linií terapie LBCL, byl medián doby do nástupu první příhody 9 dní (rozmezí: 1 až 66 dní). Mezi nejčastější neurologické příznaky patřily encefalopatie, třes, afázie, delirium, závrať a bolest hlavy (viz bod 4.8).

Sledování a léčba neurologické toxicity

U pacientů je nutné po dobu prvního týdne po podání infuze 2 až 3krát přezkontrolovat možné známky a příznaky neurologické toxicity v kvalifikovaném léčebném centru. Frekvenci sledování pacienta po uplynutí prvního týdne má určit lékař a ve sledování je třeba pokračovat po dobu minimálně 4 týdnů po infuzi. Pacienty je třeba poučit, že v případě jakýchkoli známek a příznaků neurologické toxicity musí ihned vyhledat lékařskou pomoc a být okamžité léčeni.

V případě podezření na neurologickou toxicitu je třeba zahájit léčbu dle doporučení v tabulce 2. Je nutné vyloučit jiné příčiny neurologických příznaků, včetně vaskulárních příhod. V případě závažných nebo život ohrožujících neurologických toxicit je třeba zajistit podpůrnou léčbu na úrovni jednotky intenzivní péče.

Pokud během neurologické toxicity existuje podezření na souběžný CRS, je nutné podat:

- kortikosteroidy za použití agresivnější intervence podle stupňů CRS a neurologické toxicity v tabulce 1 a 2,
- tocilizumab podle stupně CRS v tabulce 1,
- antikonvulziva podle stupně neurologické toxicity v tabulce 2.

Tabulka 2: Stupně neurologické toxicity (*neurologic toxicity*, NT) / včetně ICANS a pokyny k její léčbě

Stupeň neurologické toxicity včetně přítomných symptomů ^a	Léčba kortikosteroidy a antikonvulzivy
--	--

Stupeň neurologické toxicity včetně přítomných symptomů ^a	Léčba kortikosteroidy a antikonvulzivy
1. stupeň* Lehká nebo asymptomatická. nebo Skóre ICE 7–9^b nebo Snížený stupeň vědomí^c, spontánní probuzení.	Zahajte léčbu antikonvulzivou bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Pokud se objeví 72 a více hodin po infuzi, pacienta sledujte. Pokud k nástupu dojde méně než 72 hodin po infuzi, podávejte dexamethason v dávce 10 mg i.v. každých 12 až 24 hodin po dobu 2 až 3 dní.
2. stupeň* Středně těžká. nebo Skóre ICE 3–6^b nebo Snížený stupeň vědomí^c, probuzení hlasem.	Zahajte léčbu antikonvulzivou bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Podávejte dexamethason v dávce 10 mg i.v. každých 12 hodin po dobu 2 až 3 dní nebo déle v případě přetrvávajících příznaků. Zvažte postupné snižování dávky u celkové expozice kortikosteroidům delší než 3 dny. Pokud po 24 hodinách nedojde ke zlepšení nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, zvyšte dávku a/nebo frekvenci podávání dexamethasonu až na maximální dávku 20 mg i.v. každých 6 hodin. Pokud po dalších 24 hodinách nedojde ke zlepšení nebo dojde k rychlé progresi příznaků nebo se objeví život ohrožující komplikace, podejte methylprednisolon (úvodní dávka 2 mg/kg následovaná dávkou 2 mg/kg rozdělenou do 4 podání denně; postupně snižujte během 7 dní).
3. stupeň* Těžká nebo zdravotně významná, ale nikoli bezprostředně život ohrožující; hospitalizace nebo prodloužení; zneschopňující. nebo Skóre ICE 0–2^b <i>pokud je skóre ICE 0, ale pacient je probuzený (např. při vědomí s celkovou afázií) a je schopen provést vyšetření.</i> nebo Snížený stupeň vědomí^c, probuzení pouze po taktilním stimulu. Nebo epileptické záchvaty^c, buď: • jakékoli klinické záchvaty, fokální nebo generalizované, které rychle vymizí, nebo • nekonvulzivní záchvaty na EEG, které vymizí po intervenci. Nebo zvýšené ICP^c: fokální/lokální edém na neurozobrazování.	Zahajte léčbu antikonvulzivou bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Podávejte dexamethason v dávce 10 mg až 20 mg i.v. každých 8 až 12 hodin. Kortikosteroidy se nedoporučují u izolovaných bolestí hlavy 3. stupně. Pokud po 24 hodinách nedojde ke zlepšení nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, zintenzivněte léčbu přechodem na methylprednisolon (dávka a frekvence podle 2. stupně). V případě podezření na otok mozku zvažte hyperventilaci a hyperosmolární léčbu. Podávejte vysokou dávku methylprednisolonu (1 až 2 g, opakujte každých 24 hodin dle potřeby; postupně snižujte dle klinické indikace) a cyklofosfamid v dávce 1,5 g/m².

Stupeň neurologické toxicity včetně přítomných symptomů ^a	Léčba kortikosteroidy a antikonvulzivy
4. stupeň* Život ohrožující. nebo Skóre ICE^b 0 nebo Snížený stupeň vědomí^c, buď: - pacienta nelze probudit nebo k probuzení vyžaduje silné nebo opakované taktilní stimuly, nebo - stupor či kóma. Nebo epileptické záchvaty^c, buď: - život ohrožující prolongované záchvaty (> 5 minut), nebo - opakované klinické nebo elektrické záchvaty bez návratu do výchozího stavu mezi nimi. Nebo motorické nálezy^c: - hluboká fokální motorická slabost jako hemiparéza nebo paraparéza. Nebo zvýšené ICP / cerebrální edém^c, se známkami/symptomy jako: - difúzní cerebrální edém při neurozobrazovacím vyšetření, nebo - decerebrační nebo dekortikační poloha, nebo - obrna VI. kraniálního nervu, nebo - edém papily, nebo - Cushingova triáda.	Zahajte léčbu antikonvulzivy bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů. Podávejte dexamethason v dávce 20 mg i.v. každých 6 hodin. Pokud po 24 hodinách nedojde ke zlepšení nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, přejděte na vysokou dávku methylprednisolonu (dávka a frekvence podle 2. stupně). V případě podezření na otok mozku zvažte hyperventilaci a hyperosmolární léčbu. Podávejte vysokou dávku methylprednisolonu (1 až 2 g, opakujte každých 24 hodin dle potřeby; postupně snižujte dle klinické indikace) a cyklofosfamid v dávce 1,5 g/m².

EEG = elektroencefalogram, ICE = encefalopatie spojená s imunitními efektorovými buňkami (immune effector cell-associated encephalopathy), ICP = intrakraniální tlak

* Stupně podle kritérií NCI CTCAE nebo podle společnosti ASTCT / ICANS

^a Léčba je určena podle nejzávažnější příhody, nelze připsat jakékoli jiné příčině.

^b Je-li možné pacienta probudit a provést u něj hodnocení ICE, zhodnoťte: orientaci (je-li orientován v roce, měsíci, městě, nemocnici = 4 body); názvy (pojmenuje-li 3 předměty, např. ukažte na hodiny, pero, knoflík = 3 body); schopnost plnit pokyny (např. „ukážete mi dva prsty“ nebo „zavřete oči a vyplázněte jazyk“ = 1 bod); psaní (schopnost napsat běžnou větu = 1 bod); a pozornost (počítat pozpátku od 100 po deseti = 1 bod). Není-li pacienta možné vzbudit a provést hodnocení ICE (stupeň 4 ICANS) = 0 bodů.

^c Nelze připsat jakékoli jiné příčině.

Infekce a febrilní neutropenie

Přípravek Breyanzi se nesmí podávat pacientům s klinicky významnou aktivní infekcí nebo zánětlivým onemocněním. U pacientů se po podávání tohoto přípravku objevily závažné infekce, včetně život ohrožujících nebo fatálních infekcí (viz bod 4.8). U pacientů je nutné sledovat známky a příznaky infekce před a po podání infuze a náležitě je léčit. Profylaxi antimikrobiálními léky je třeba provádět podle standardních postupů zdravotnického zařízení.

U pacientů byla po léčbě přípravkem Breyanzi zaznamenána febrilní neutropenie (viz bod 4.8), která se může vyskytovat souběžně s CRS. V případě febrilní neutropenie je nutné infekci vyhodnotit a léčit širokospektrými antibiotiky, podáváním tekutin a další podpůrnou léčbou dle zdravotní indikace.

U pacientů léčených přípravkem Breyanzi může být zvýšené riziko závažných/fatálních infekcí covid-19. Pacienti mají být poučeni o důležitosti preventivních opatření.

Reaktivace viru

U imunosuprimovaných pacientů může dojít k reaktivaci viru (např. HBV, lidský herpesvirus 6 [HHV-6]).

Projevy reaktivace viru mohou komplikovat a opozdit diagnózu a vhodnou léčbu nežádoucích příhod souvisejících s CAR T-lymfocyty. Aby bylo možné tyto projevy odlišit od nežádoucích příhod souvisejících s CAR T-lymfocyty, je třeba provést vhodná diagnostická vyšetření.

U pacientů léčených léčivými přípravky namířenými proti B-buňkám může dojít k reaktivaci HBV, v některých případech vedoucí k fulminantní hepatitidě, selhání jater a úmrtí. U pacientů s HBV v anamnéze se doporučuje profylaktická antivirová supresivní léčba, aby se zabránilo reaktivaci HBV během a po léčbě přípravkem Breyanzi (viz bod 5.1).

Sérologické testování

Vyšetření na HBV, HCV a HIV musí být provedeno před odběrem buněk na výrobu přípravku (viz bod 4.2).

Prolongované cytopenie

Po lymfodepleční chemoterapii a infuzi přípravku Breyanzi se u pacientů mohou objevit cytopenie, které přetrvávají několik týdnů (viz bod 4.8). Před a po podání infuze přípravku Breyanzi je proto nutné sledovat krevní obraz. Prolongované cytopenie je nutné léčit v souladu s klinickými doporučeními.

Hypogamaglobulinemie

U pacientů léčených přípravkem Breyanzi se může objevit aplazie B-buněk vedoucí k hypogamaglobulinemii. U pacientů léčených přípravkem Breyanzi byla hypogamaglobulinemie pozorována velmi často (viz bod 4.8). Po léčbě je nutné sledovat hladiny imunoglobulinů a poskytnout léčbu v souladu s klinickými doporučeními, včetně opatření proti infekcím, profylaxe antibiotiky a/nebo náhrady imunoglobulinů.

Sekundární malignity, včetně T-buněčného původu

U pacientů léčených přípravkem Breyanzi se mohou rozvinout sekundární malignity. Po léčbě hematologických malignit T-lymfocyty s CAR zacílené na BCMA nebo CD19, včetně přípravku Breyanzi byly hlášeny malignity T-lymfocytů. Malignity T-lymfocytů, včetně CAR pozitivních malignit, byly hlášeny několik týdnů až let po léčbě T-lymfocyty s CAR zacílené na CD19 nebo BCMA. Vyskytly se fatální reakce. Pacienty je proto nutné po celý život sledovat s ohledem na sekundární malignity. Pokud se objeví sekundární malignita T-buněčného původu, je nutné kontaktovat společnost a vyžádat si pokyny k odběru vzorků nádorové tkáně na testování.

Syndrom nádorového rozpadu (*tumour lysis syndrome, TLS*)

U pacientů léčených CAR T terapií se může objevit TLS. Aby se minimalizovalo riziko TLS, má se pacientům se zvýšenou hladinou kyseliny močové nebo vysokou nádorovou zátěží před infuzí přípravku Breyanzi podat allopurinol nebo alternativní profylaxe. Známky a příznaky TLS je nutné sledovat a léčit v souladu s klinickými doporučeními.

Hypersenzitivní reakce

V souvislosti s infuzí přípravku Breyanzi se mohou objevit alergické reakce. Závažné hypersenzitivní reakce, včetně anafylaxe, mohou být způsobeny dimethylsulfoxidem.

Přenos infekčního agens

Ačkoliv je přípravek Breyanzi testován z hlediska sterility a na přítomnost *mykoplazmat*, existuje riziko přenosu infekčních agens. Zdravotničtí pracovníci, kteří podávají přípravek Breyanzi, proto musí po léčbě u pacientů sledovat známky a příznaky infekcí a v případě potřeby je vhodně léčit.

Interference s virologickým vyšetřením

Vzhledem k omezenému a krátkému úseku identické genetické informace mezi lentivirovým vektorem použitým k vytvoření přípravku Breyanzi a HIV, mohou některé testy nukleové kyseliny HIV (*nucleic acid tests*, NAT) vést k falešně pozitivnímu výsledku.

Předchozí transplantace kmenových buněk (GVHD)

Nedoporučuje se, aby pacienti, kteří podstoupili alogenní transplantaci kmenových buněk a trpí aktivní akutní nebo chronickou GVHD, tuto léčbu absolvovali, neboť existuje riziko, že by přípravek Breyanzi případně mohl GVHD zhoršit.

Dlouhodobé následné sledování

Předpokládá se, že pacienti budou zařazeni a sledováni v registru s cílem lépe porozumět dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti přípravku Breyanzi.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 12,5 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,2 mmol (nebo 6,5 mg) draslíku v jedné injekční lahvičce. Je nutno vzít v úvahu u pacientů se sníženou funkcí ledvin a u pacientů na dietě s nízkým obsahem draslíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U člověka nebyly provedeny žádné studie interakcí.

Monoklonální protilátky namířené proti receptoru epidermálního růstového faktoru (anti-EGFR mabs)

Použití anti-EGFR monoklonálních protilátek po podání CAR T-lymfocytů může ovlivnit jejich dlouhodobou perzistenci, nicméně o klinickém využití anti-EGFR monoklonálních protilátek u pacientů léčených přípravkem Breyanzi je k dispozici pouze omezené množství údajů.

Živé vakcíny

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby přípravkem Breyanzi nebo po ní nebyla studována. Jako preventivní opatření se nedoporučuje vakcinace živými vakcínami po dobu nejméně 6 týdnů před zahájením lymfodepleční chemoterapie, během léčby přípravkem Breyanzi a do zotavení imunitního systému po léčbě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Před zahájením léčby přípravkem Breyanzi je nutné u žen ve fertilním věku ověřit případné těhotenství pomocí těhotenského testu.

Informace o potřebě účinné antikoncepce u pacientů podstupujících lymfodepleční chemoterapii najdete v souhrnu údajů o přípravku pro fludarabin a cyklofosamid.

Neexistují dostatečné údaje o expozici, aby bylo možné poskytnout doporučení ohledně doby používání antikoncepce po léčbě přípravkem Breyanzi.

Těhotenství

Údaje o podávání lisokabtagenu maraleucelu těhotným ženám nejsou k dispozici. Nebyly provedeny žádné studie reprodukční a vývojové toxicity na zvířatech, které by zhodnotily, zda může způsobovat poškození plodu při podávání těhotným ženám (viz bod 5.3).

Není známo, zda se může lisokabtagen maraleucel přenášet na plod. Na základě mechanismu účinku mohou transdukované buňky, pokud projdou placentou, způsobovat fetální toxicitu, včetně B-buněčné lymfocytopenie. Přípravek Breyanzi se proto u žen, které jsou těhotné, nebo u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Těhotné ženy je nutné poučit o potenciálních rizicích pro plod. Těhotenství po léčbě přípravkem Breyanzi je nutné prodiskutovat s ošetřujícím lékařem.

U novorozenců matek léčených přípravkem Breyanzi je třeba zvážit vyšetření hladin imunoglobulinů a B-buněk.

Kojení

Není známo, zda se lisokabtagen maraleucel vylučuje do lidského mateřského mléka nebo zda se přenáší na kojené dítě. Ženy, které kojí, je nutné poučit o potenciálních rizicích pro kojené dítě.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku lisokabtagenu maraleucelu na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Breyanzi může mít výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Vzhledem k potenciálním neurologickým příhodám, včetně změn duševního stavu nebo epileptických záchvatů souvisejících s podáním přípravku Breyanzi se mají pacienti léčení přípravkem Breyanzi vyhnout řízení nebo obsluhování velkých či potenciálně nebezpečných strojů po dobu alespoň 8 týdnů po podání infuze přípravku Breyanzi.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Pacienti, kteří podstoupili jednu předchozí linii léčby LBCL

Nežádoucí účinky popsány v tomto bodě byly charakterizovány u 177 pacientů, kterým byla podávána infuze přípravku Breyanzi ve 3 sloučených studiích TRANSFORM [BCM-003], PILOT [017006] a TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohorta 2].

Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně byly neutropenie (71 %), anémie (45 %), CRS (45 %) a trombocytopenie (43 %).

Nejčastějšími závažnými nežádoucími účinky byly CRS (12 %), neutropenie (3 %), bakteriální infekční onemocnění (3 %), infekce nespecifikovaným patogenem (3 %), trombocytopenie (2 %), febrilní neutropenie (2 %), pyrexie (2 %), afázie (2 %), bolest hlavy (2 %), stav zmatenosti (2 %), plicní embolie (2 %), anémie (1 %), krvácení do horního gastrointestinálního traktu (1 %), a třes (1 %).

Nejčastější nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně zahrnovaly neutropenii (68 %), trombocytopenii (33 %), anemii (31 %), lymfopenii (17 %), leukopenii (17 %), febrilní neutropenii (5 %) a bakteriální infekce (5 %).

Pacienti, kteří podstoupili dvě nebo více předchozích linií léčby LBCL

Nežádoucí účinky popsane v tomto bodě byly charakterizovány u 384 pacientů, kterým byla podávána infuze přípravku Breyanzi ve 4 sloučených studiích (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohorty 1, 3 a 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002] a OUTREACH [017007]).

Nejčastějšími nežádoucími účinky jakéhokoliv stupně byly neutropenie (68 %), anemie (45 %), CRS (38 %), únava (37 %) a trombocytopenie (36 %).

Mezi nejčastější závažné nežádoucí účinky patřily CRS (18 %), infekce nespecifikovaným patogenem (6 %), pyrexie (4 %), encefalopatie (4 %), febrilní neutropenie (4 %), neutropenie (3 %), trombocytopenie (3 %), afázie (3 %), bakteriální infekční onemocnění (3 %), třes (3 %), stav zmatenosti (3 %), anemie (2 %) a hypotenze (2 %).

Nejčastější nežádoucí účinky 3. nebo vyššího stupně zahrnovaly neutropenii (64 %), anemii (34 %), trombocytopenii (29 %), leukopenii (25 %), lymfopenii (9 %), infekci nespecifikovaným patogenem (8 %) a febrilní neutropenii (8 %).

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků vycházejí ze souhrnných údajů z 6 studií (TRANSCEND [017001], TRANSCEND WORLD [JCAR017-BCM-001, kohorty 1, 2, 3 a 7], PLATFORM [JCAR017-BCM-002], OUTREACH [017007], TRANSFORM [BCM-003] a PILOT [017006]), prováděných u 561 dospělých pacientů a z hlášení po uvedení na trh s rozmezím dávky $44-120 \times 10^6$ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů s R/R LBCL, definovaným jako DLBCL, HGBCL, PMBCL a FL3B, kterým byla podána dávka lisokabtagenu maraleucelu. Frekvence nežádoucích účinků z klinických studií vycházejí z frekvence nežádoucích příhod z jakýchkoliv příčin, kde část příhod související s nežádoucím účinkem může mít jiné příčiny.

Hlášené nežádoucí účinky jsou uvedeny níže. Tyto nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a frekvence MedDRA. Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 3: Nežádoucí účinky identifikované u přípravku Breyanzi

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace ^a	Velmi časté	Infekce – nespecifikovaný patogen Bakteriální infekční onemocnění
	Časté	Virová infekční onemocnění Mykotická infekční onemocnění
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Méně časté	Sekundární malignita T-buněčného původu
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Neutropenie Anemie Trombocytopenie Leukopenie Lymfopenie
	Časté	Febrilní neutropenie Hypofibrinogenemie
	Méně časté	Pancytopenie

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Velmi časté	Syndrom z uvolnění cytokinů Hypogamaglobulinemie
	Méně časté	Hemofagocytující lymfohistiocytóza
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hypofosfatemie
	Méně časté	Syndrom nádorového rozpadu
Psychiatrické poruchy	Velmi časté	Insomnie
	Časté	Delirium ^b Úzkost
Poruchy nervového systému	Velmi časté	Bolest hlavy ^c Encefalopatie ^d Závrat ^e Třes ^f
	Časté	Afázie ^g Periferní neuropatie ^h Poruchy zraku ⁱ Ataxie ^j Porucha chuti ^k Cerebelární syndrom ^l Cerebrovaskulární porucha ^m Záchvaty ⁿ
	Méně časté	Paralýza faciálního nervu Otok mozku
	Není známo	Syndrom neurotoxicity spojené s imunitními efektorovými buňkami*
Srdeční poruchy	Velmi časté	Tachykardie
	Časté	Arytmie ^o
	Méně časté	Kardiomyopatie
Cévní poruchy	Velmi časté	Hypotenze
	Časté	Hypertenze Trombóza ^p
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Kašel Dyspnoe ^q
	Časté	Pleurální výpotek Hypoxie
	Méně časté	Plicní edém
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Průjem Zácpa Bolest břicha Zvracení
	Časté	Gastrointestinální krvácení ^r
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté	Vyrážka
Poruchy ledvin a močových cest	Časté	Akutní poškození ledvin ^s
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi časté	Únava Pyrexie Edém ^t
	Časté	Zimnice
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Časté	Reakce spojené s infuzí

* Příhoda nebyla v klinických hodnoceních systematicky zjišťována.

^a Infekce a infestace jsou řazeny podle skupinových termínů MedDRA vysoké úrovně.

^b Delirium zahrnuje agitovanost, delirium, bludy, dezorientaci, halucinace, vizuální halucinace, podrážděnost a neklid.

^c Bolest hlavy zahrnuje bolest hlavy, migrénu, migrénu s aurou, sinusovou bolest hlavy.

^d Encefalopatie zahrnuje amnézii, kognitivní poruchu, stav zmatenosti, depersonalizaci/derealizaci, sníženou úroveň vědomí, poruchu pozornosti, encefalopatii, plochý afekt, letargii, leukoencefalopatii, ztrátu vědomí, zhoršení paměti, duševní poruchu, změny duševního stavu, paranoii, somnolenci, stupor.

^e Závrať zahrnuje závrať, posturální závrať, presynkopu, synkopu.

^f Třes zahrnuje esenciální třes, intenzívní třes, klidový třes, třes.

^g Afázie zahrnuje afázii, zmatenou řeč, dysartrii, dysfonii, pomalou řeč.

^h Periferní neuropatie zahrnuje demyelinizační polyneuropatii, hyperestezii, hypoestezii, hyporeflexii, periferní neuropatii, parestezii, periferní motorickou neuropatii, periferní senzickou neuropatii, ztrátu smyslového vnímání.

ⁱ Poruchy zraku zahrnují slepotu, jednostrannou slepotu, pohledovou obrnu, mydriázu, nystagmus, rozmazané vidění, poruchu zorného pole, zhoršení zraku.

^j Ataxie zahrnuje ataxii, poruchu chůze.

^k Porucha chuti zahrnuje dysgeuzii, poruchu chuti.

^l Cerebelární syndrom zahrnuje poruchu rovnováhy, dysdiadochokinezi, dyskinezi, dysmetrii, poruchu koordinace ruka-oko.

^m Cerebrovaskulární porucha zahrnuje cévní mozkovou příhodu, mozkovou žilní trombózu, intrakraniální krvácení, tranzitorní ischemickou ataku.

ⁿ Záchvat zahrnuje záchvat, status epilepticus.

^o Arytmie zahrnuje arytmiu, fibrilaci síní, úplnou atrioventrikulární blokádu, atrioventrikulární blokádu druhého stupně, supraventrikulární tachykardii, ventrikulární tachykardii.

^p Trombóza zahrnuje hlubokou žilní trombózu, embolii, žilní embolii, plicní embolii, trombózu, trombózu duté žíly, žilní trombózu, žilní trombózu končetiny.

^q Dyspnoe zahrnuje akutní poruchu dýchání, dušnost, dušnost při zátěži, respirační selhání.

^r Gastrointestinální krvácení zahrnuje krvácení do žaludku, krvácení ze žaludečního vředu, gastrointestinální krvácení, hematochézii, krvácení do dolního gastrointestinálního traktu, melénu, rektální krvácení, krvácení do horní části trávicího traktu.

^s Akutní poškození ledvin zahrnuje akutní poškození ledvin, zvýšenou hladinu kreatininu v krvi, snížení rychlosti glomerulární filtrace, selhání ledvin, poškození funkce ledvin, poranění ledvin.

^t Edém zahrnuje generalizovaný edém, místní edém, edém, edém genitálií, periferní edém, periferní otoky, edém skrota, otok.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Syndrom z uvolnění cytokinů

U pacientů, kteří podstoupili jednu předchozí linii léčby LBCL, se vyskytl CRS u 45 % pacientů, přičemž u 1 % se jednalo o CRS 3. stupně (žádné fatální příhody). Medián doby do nástupu byl 4 dny (rozmezí: 1 až 63 dní, přičemž horní hodnota byla zaznamenána u jednoho pacienta v důsledku nástupu CRS bez horečky) a medián doby trvání CRS byl 4 dny (rozmezí 1 až 16 dní).

Nejčastější projevy CRS zahrnovaly pyrexii (44 %), hypotenzi (12 %), zimnici (5 %), hypoxii (5 %), tachykardii (4 %), bolest hlavy (3 %), a únavu (2 %).

V klinických studiích byl 42 ze 177 (24 %) pacientům po infuzi přípravku Breyanzi podán tocilizumab a/nebo kortikosteroidy k léčbě CRS. Osmnácti (10 %) pacientům byl podán pouze tocilizumab, 24 (14 %) pacientům tocilizumab a kortikosteroidy a žádnému z pacientů nebyly podány pouze kortikosteroidy.

U pacientů, kteří podstoupili dvě nebo více předchozích linií léčby LBCL, se CRS objevil u 38 % pacientů, z nichž 2 % trpěla CRS 3. stupně nebo 4. stupně (závažným či život ohrožujícím CRS). Nedošlo k žádným fatálním příhodám. Mezi pacienty, kteří zemřeli po podání přípravku Breyanzi, byli 4, u nichž v okamžiku úmrtí přetrvával CRS. Medián doby nástupu byl 4 dny (rozmezí: 1 až 14 dní) a medián doby trvání byl 5 dní (rozmezí: 1 až 17 dní).

Nejčastějšími projevy CRS byly pyrexie (38 %), hypotenze (18 %), tachykardie (13 %), zimnice (9 %) a hypoxie (8 %).

V klinických studiích byl 74 z 384 (19 %) pacientů po infuzi přípravku Breyanzi podán tocilizumab a/nebo kortikosteroidy k léčbě CRS. Třiceti sedmi (10 %) pacientům byl podán pouze tocilizumab, 29 (8 %) tocilizumab i kortikosteroidy a 8 pacientů (2 %) bylo léčeno pouze kortikosteroidy. Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

Neurologické nežádoucí účinky

U pacientů, kteří podstoupili jednu předchozí linii léčby LBCL se neurologické toxicity související s CAR-pozitivními T-lymfocyty vyskytly na základě posouzení zkoušejícím u 18 % pacientů léčených přípravkem Breyanzi, včetně neurologické toxicity 3. stupně u 5 % pacientů (žádné fatální příhody).

Medián doby do nástupu první příhody byl 8 dní (rozmezí: 1 až 63 dní); 97 % všech neurologických toxicit se objevilo během prvních 8 týdnů po infuzi přípravku Breyanzi. Medián doby trvání neurologických toxicit byl 6 dní (rozmezí: 1 až 89 dní).

Nejčastější neurologické toxicity zahrnovaly encefalopatii (10 %), třes (8 %), afázii (5 %), závrať (2 %) a bolest hlavy (1 %).

U pacientů, kteří podstoupili dvě nebo více předchozích linií léčby LBLC, se neurologické toxicity související s CAR-pozitivními T-lymfocyty na základě posouzení zkoušejícím vyskytly u 26 % pacientů léčených přípravkem Breyanzi, včetně neurologické toxicity 3. nebo 4. stupně u 10 % pacientů (žádné fatální příhody). Medián doby do nástupu první příhody byl 9 dní (rozmezí: 1 až 66 dní); 99 % všech neurologických toxicit se objevilo během prvních 8 týdnů po infuzi přípravku Breyanzi. Medián doby trvání neurologických toxicit byl 10 dní (rozmezí: 1 až 84 dní).

Nejčastějšími projevy neurologických toxicit byly encefalopatie (18 %), třes (9 %), afázie (8 %), delirium (7 %), bolest hlavy (4 %), ataxie (3 %) a závrať (3 %). U pacientů léčených přípravkem Breyanzi se rovněž vyskytly záchvaty (2 %) a edém mozku (0,3 %). Pokyny ke sledování a léčbě neurologických toxicit viz bod 4.4.

Po uvedení na trh byly hlášeny fatální příhody ICANS.

Febrilní neutropenie a infekce

U 7 % pacientů, kteří podstoupili jednu předchozí linii léčby LBCL, a u 9 % pacientů, kteří podstoupili dvě nebo více předchozích linií terapie, byla po podání přípravku Breyanzi pozorována febrilní neutropenie.

Z počtu pacientů, kteří podstoupili jednu předchozí linii léčby LBCL, se u 25 % pacientů vyskytly infekce (všech stupňů). Infekce 3. nebo vyššího stupně se objevily u 10 % pacientů. Infekce nespecifikovaným patogenem 3. nebo vyššího stupně se objevily u 3 % pacientů, bakteriální infekce se objevily u 5 % pacientů, virové infekce u 2 % pacientů a mykotické infekce u žádného z pacientů.

U pacientů, kteří podstoupili dvě nebo více předchozích linií léčby LBLC, se objevily infekce (všech stupňů) u 38 % pacientů. Infekce 3. nebo vyššího stupně se objevily u 12 % pacientů. Infekce nespecifikovaným patogenem 3. nebo vyššího stupně se objevily u 8 % pacientů, bakteriální infekce se objevily u 4 % pacientů, virové a mykotické infekce u 1 % pacientů.

Oportunní infekce (všech stupňů) byly pozorovány u 2 % ze 177 pacientů léčených přípravkem Breyanzi, kteří podstoupili jednu předchozí linii léčby LBCL, přičemž oportunní infekce 3. nebo vyššího stupně se vyskytly u 1 % pacientů. Oportunní infekce (všech stupňů) byly pozorovány u 3 % ze 384 pacientů léčených přípravkem Breyanzi, kteří podstoupili dvě nebo více předchozích linií léčby LBLC; oportunní infekce 3. nebo vyššího stupně se přitom vyskytly u 1 % pacientů.

U 177 pacientů léčených přípravkem Breyanzi, kteří podstoupili jednu předchozí linii léčby LBCL, nebyly hlášeny žádné fatální infekce. U 384 pacientů léčených přípravkem Breyanzi, kteří podstoupili dvě nebo více předchozích linií léčby LBLC, byly v rámci sloučených studií s LBCL hlášeny 4 fatální infekce, z nichž jedna byla hlášena jako fatální oportunní infekce. Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

Prolongované cytopenie

U pacientů, kteří podstoupili jednu předchozí linii léčby LBCL, se cytopenie 3. nebo vyššího stupně přítomná v 35. dni po podání přípravku Breyanzi vyskytla u 35 % pacientů a zahrnovala trombocytopenii (28 %), neutropenii (26 %), a anemii (9 %).

U celkem 177 pacientů léčených ve studiích TRANSFORM, PILOT, a TRANSCEND WORLD (kohorta 2), kteří měli ve 35. dni laboratorně potvrzenou trombocytopenii 3. až 4. stupně (n = 50) nebo neutropenii 3. až 4. stupně (n = 26) nebo anemii 3. až 4. stupně (n = 15), a u kterých byly dostupné následné laboratorní výsledky cytopenie, byl medián doby (min., max.) do vymizení (cytopenie

zotavující se na 2. nebo nižší stupeň) v dnech následovný: trombocytopenie 31 dní (4; 309); neutropenie 31 dní (17; 339); a anemie 22 dní (4; 64).

U pacientů, kteří podstoupili dvě nebo více předchozích linií léčby LBLC, se cytopenie 3. nebo vyššího stupně přítomné 29. den po podání přípravku Breyanzi vyskytly u 38 % pacientů a zahrnovaly trombocytopenii (31 %), neutropenii (21 %) a anemii (7 %). Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

Z celkem 384 pacientů léčených v rámci studií TRANSCEND, TRANSCEND WORLD (kohorty 1, 3 a 7), PLATFORM, a OUTREACH u nichž byla 29. den na základě laboratorních nálezů prokázána trombocytopenie 3. nebo 4. stupně (n = 117) nebo neutropenie 3. nebo 4. stupně (n = 80) nebo anemie 3. nebo 4. stupně (n = 27), a u kterých byly dostupné následné laboratorní výsledky cytopenie, byl medián doby (min., max.) do vymizení (cytopenie zotavující se na 2. nebo nižší stupeň) v dnech následovný: trombocytopenie 30 dní (2; 329); neutropenie 29 dní (3; 337) a anemie 15 dní (3; 78).

Hypogamaglobulinemie

U pacientů, kteří podstoupili jednu předchozí linii léčby LBCL, se hypogamaglobulinemie vyskytla u 7 % pacientů. U pacientů, kteří podstoupili dvě nebo více předchozích linií léčby LBLC, se hypogamaglobulinemie vyskytla u 11 % pacientů. Pokyny ke sledování a léčbě viz bod 4.4.

Imunogenita

Přípravek Breyanzi může potenciálně indukovat protilátky proti tomuto léčivému přípravku. Humorální imunogenita přípravku Breyanzi byla měřena stanovením protilátek proti CAR před podáním přípravku a po něm. U pacientů, kteří podstoupili jednu předchozí linii léčby LBCL (TRANSFORM, PILOT a TRANSCEND WORLD, kohorta 2), byly u 0,6 % (1/169) nalezeny preexistující antiterapeutické protilátky (*anti-therapeutic antibodies*, ATA) a u 4 % (7/168) byly nalezeny ATA vyvolané léčbou. Ve sloučených studiích byly u pacientů, kteří podstoupili dvě nebo více předchozích linií léčby LBLC (TRANSCEND a TRANSCEND WORLD, kohorty 1 a 3), detekovány preexistující ATA u 9 % (29/309) pacientů a ATA vyvolané nebo posílené léčbou byly detekovány u 16 % (48/304) pacientů. Ohledně souvislosti mezi stavem ATA a účinností, bezpečností nebo farmakokinetikou není možno učinit žádné závěry z důvodu omezeného počtu pacientů s ATA.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nejsou k dispozici žádné údaje z klinických studií týkající se předávkování přípravkem Breyanzi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná cytostatika, ATC kód: L01XL08

Mechanismus účinku

Breyanzi je geneticky modifikovaná, autologní buněčná imunoterapie cílená proti antigenu CD19 podávaná ke snížení variability v definovaném poměru dávky CD8+ a CD4+ T-lymfocytů. CAR se skládá z jednořetězcového variabilního fragmentu (*single chain variable fragment*, scFv) myši FMC63 monoklonální protilátky, pantové oblasti IgG4, transmembránové domény CD28, 4-1BB (CD137) kostimulační domény a zeta aktivační domény CD3. Zeta signalizace CD3 je důležitá pro inicializaci

aktivace T-lymfocytů a protinádorové aktivity, zatímco 4-1BB (CD137) signalizace zvyšuje expanzi a perzistenci přípravku Breyanzi (viz také bod 5.2).

Navázání CAR na CD19 exprimovaný na buněčném povrchu nádorových a normálních B-buněk vyvolává aktivaci a proliferaci CAR T-lymfocytů, uvolňování prozánětlivých cytokinů a cytotoxické zabíjení cílových buněk.

Klinická účinnost a bezpečnost

TRANSFORM

Účinnost a bezpečnost přípravku Breyanzi byly porovnány se standardní léčbou (*standard of care*, SOC) v randomizované, otevřené, multicentrické studii fáze 3 s paralelními skupinami TRANSFORM (BCM-003) u dospělých pacientů s velkobuněčným non-Hodgkinovým lymfomem (*non-Hodgkin lymphoma*, NHL) primárně refrakterním nebo relabujícím do 12 měsíců od úvodní léčby, kteří byli kandidáty na transplantaci hematopoetických kmenových buněk (*haematopoietic stem cell transplant*, HSCT). SOC sestávala ze záchranné imunochemoterapie následované vysokodávkovou chemoterapií (*high dose chemotherapy*, HDCT) a autologní HSCT. Do studie byli zařazeni pacienti s difúzním velkobuněčným B-lymfomem (DLBCL), který nebyl jinak specifikován (*not otherwise specified*, NOS), *de novo* nebo transformovaným indolentním NHL, vysoce maligním B-lymfomem s přestavbou MYC a BCL2 a/nebo BCL6 s histologií DLBCL (*double/triple hit lymphoma* [DHL/THL]), primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (PMBCL), velkobuněčným B-lymfomem bohatým na T-lymfocyty/histiocyty (*T cell/histiocyte rich large B cell lymphoma*, THRBCL) nebo folikulárním lymfomem stupně 3B (FL3B) podle klasifikace WHO 2016. Do studie byli zařazeni pacienti s výkonnostním stavem podle ECOG ≤ 1 a pacienti se sekundárním lymfomem CNS mohli být zařazeni do studie BCM-003, pokud zkoušející vyhodnotil poměr přínosu a rizika u jednotlivého pacienta jako pozitivní.

Kritéria pro zařazení a vylučovací kritéria byla zvolena tak, aby byla zajištěna dostatečná funkce orgánů a odpovídající krevní obraz pro HSCT. Do studie nebyli zařazeni pacienti s clearance kreatininu nižší než 45 ml/min, hladinou alaninaminotransferázy (*alanine aminotransferase*, ALT) $>$ pětinásobek horní hranice normálních hodnot (*upper limit of normal*, ULN) nebo ejekční frakcí levé komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF) < 40 % a absolutním počtem neutrofilů (*absolute neutrophil count*, ANC) $< 1,0 \times 10^9$ buněk/l a trombocytů $< 50 \times 10^9$ buněk/l při absenci postižení kostní dřeně.

Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 k podávání buď přípravku Breyanzi nebo SOC. Randomizace byla stratifikována podle odpovědi na léčbu první linie a sekundárního mezinárodního prognostického indexu upraveného podle věku (*secondary age adjusted international prognostic index*, sAAPI) (0 až 1 versus 2 až 3). Pacientům randomizovaným k léčbě přípravkem Breyanzi byla podávána lymfodepleční chemoterapie sestávající z fludarabinu 30 mg/m²/den a cyklofosfamidů 300 mg/m²/den současně podávaných po dobu 3 dnů, po níž následovala infuze přípravku Breyanzi 2 až 7 dnů po absolvování lymfodepleční chemoterapie.

V rameni s přípravkem Breyanzi byla povolena překlenovací chemoterapie mezi aferézou a zahájením lymfodepleční chemoterapie 1 cyklem imunochemoterapie (tj. rituximab, dexametazon, cytarabin a cisplatina [R-DHAP], rituximab, ifosfamid, karboplatina a etoposid [R-ICE] nebo rituximab, gemcitabin, dexametazon a cisplatina [R-GDP]). Všem pacientům randomizovaným do ramene s SOC byly podány 3 cykly záchranné imunochemoterapie (tj. R-DHAP, R-ICE nebo R-GDP). Pacienti, kteří po 3 cyklech odpověděli na léčbu (kompletní odpověď [*complete response*, CR] a částečná odpověď [*partial response*, PR]), mohli přistoupit k HDCT a autologní HSCT. Pacienti, kterým byla podávána léčba SOC, mohli být léčeni přípravkem Breyanzi, pokud u nich nebylo dosaženo CR nebo PR po 3 cyklech záchranné imunochemoterapie, nebo pokud u nich kdykoli došlo k progresi onemocnění, nebo pokud pacient potřeboval zahájit novou léčbu z důvodu pochybností o účinnosti.

Z 92 pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Breyanzi byla 58 (63 %) pacientům podávána protinádorová léčba na kontrolu onemocnění (překlenovací léčba), 89 (97 %) pacientům přípravek Breyanzi a 1 (1 %) pacientovi nevyhovující přípravek. Dvěma pacientům nebyl přípravek Breyanzi

podán. Z těchto 2 (2 %) pacientů 1 (1 %) nebyl přípravek Breyanzi podán z důvodu selhání výroby a 1 (1 %) pacient před zahájením léčby odvolal souhlas. Medián dávky přípravku Breyanzi byl $99,9 \times 10^6$ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů (rozmezí: $97-103 \times 10^6$ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů).

Z 92 pacientů randomizovaných k léčbě SOC zahájilo léčbu 91 (99 %) pacientů. Jeden (1 %) pacient odvolal souhlas před zahájením léčby. Čtyřicet tři (47 %) pacientů dokončilo imunochemoterapii, HDCT a HSCT. Padesát osm (63 %) pacientů po selhání léčby SOC pokračovalo v léčbě přípravkem Breyanzi.

Analýzy účinnosti byly založeny na analyzované ITT populaci ($n = 184$), která byla definována jako všichni pacienti randomizovaní do léčebného ramene.

Medián doby od leukaferézy do dostupnosti přípravku byl 26 dní (rozmezí: 19 až 84 dní) a medián doby od leukaferézy do infuze byl 36 dní (rozmezí: 25 až 91 dní).

Tabulka 4 shrnuje základní charakteristiky pacientů a onemocnění ve studii TRANSFORM.

Tabulka 4: Základní charakteristiky pacientů a onemocnění ve studii TRANSFORM (analyzovaná populace se záměrem léčit [intention-to-treat, ITT])

Charakteristika	Přípravek Breyanzi (N = 92)	SOC (N = 92)
Medián věku, roky (rozmezí)	60,0 (20; 74)	58,0 (26; 75)
≥ 65 až < 75 let, n (%)	36 (39,1)	23 (25,0)
≥ 75 let, n (%)	0	2 (2,2)
Pohlaví, n (%)		
Muž	44 (47,8)	61 (66,3)
Žena	48 (52,2)	31 (33,7)
Výkonnostní stav podle ECOG (při screeningu)		
ECOG 0, n (%)	48 (52,2)	57 (62,0)
ECOG 1, n (%)	44 (47,8)	35 (38)
Histologický subtyp onemocnění, n (%)		
DLBCL, NOS	53 (57,6)	50 (54,3)
DLBCL transformovaný z indolentního lymfomu	7 (7,6)	8 (8,7)
B-buněčný lymfom vysokého stupně	22 (23,9)	21 (22,8)
PMBCL	8 (8,7)	9 (9,8)
FL3B	1 (1,1)	0
Velkobuněčný B-lymfom bohatý na T-lymfocyty/histiocyty	1 (1,1)	4 (4,3)
Chemorefrakterní ^a , n (%)	26 (28,3)	18 (19,6)
Refrakterní ^b , n (%)	67 (72,8)	70 (76,1)
Relabující ^c , n (%)	25 (27,2)	22 (23,9)
Potvrzené postižení CNS, n (%)	1 (1,1)	3 (3,3)
Nikdy nedosažená CR při předchozích terapiích, n (%)	62 (67,4)	64 (69,6)

^a Chemorefrakterní je definováno jako výskyt stabilního onemocnění (*stable disease*, SD) nebo progresivního onemocnění (*progressive disease*, PD) v reakci na poslední chemoterapii.

^b Stav byl refrakterní, dosáhl-li pacient SD, PD, PR nebo CR s relapsem do 3 měsíců.

^c Stav byl relabující, dosáhl-li pacient CR s relapsem během poslední předchozí terapie nebo poté, co trvala alespoň 3 měsíce, ale ne déle než 12 měsíců.

Tato studie prokázala statisticky významné zlepšení primárního cílového parametru, kterým bylo přežití bez příhody (*event free survival*, EFS), a klíčových sekundárních cílových parametrů, kterými byly míra kompletní odpovědi (CR) a přežití bez progresu (*progression free survival*, PFS), u pacientů randomizovaných k léčbě přípravkem Breyanzi ve srovnání s SOC. Účinnost byla založena

na EFS stanoveném nezávislou hodnotící komisí (*independent review committee*, IRC) za použití Luganských kritérií z roku 2014 (tabulka 5, obrázek 1). EFS bylo definováno jako doba od randomizace do úmrtí z jakékoli příčiny, progresu onemocnění, nedosažení CR nebo PR do 9 týdnů po randomizaci (po 3 cyklech záchranné imunochemoterapie a 5 týdnů po infuzi Breyanzi) nebo zahájení nové antineoplastické léčby z důvodu pochybností o účinnosti; podle toho, co nastane dříve. V předem specifikované průběžné analýze na úrovni 80 % informační frakce s mediánem doby sledování ve studii 6,2 měsíců (rozmezí 0,9 až 20 měsíců) prokázal přípravek Breyanzi statisticky významné zlepšení EFS v porovnání s ramenem SOC (HR = 0,349 [95% CI: 0,229; 0,530], jednostranná p-hodnota < 0,0001). P-hodnota se porovnávala s 0,012 alokované alfa předem specifikované průběžné analýzy. Přípravek Breyanzi prokázal zlepšení v porovnání s SOC u 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 následné primární analýzy (znázorněné v tabulce 5 a na obrázku 1) s mediánem doby sledování ve studii 17,5 měsíce (rozmezí 0,9 až 37 měsíců) byly konzistentní s průběžnou analýzou.

Tabulka 5: Studie TRANSFORM: výskyt odpovědí, přežití bez příhody, přežití bez progresu u pacientů s relabujícím nebo refrakterním LBCL (ITT populace)

Výsledek ^a	Rameno s přípravkem Breyanzi (N = 92)	Rameno s SOC (N = 92)
Přežití bez příhody, (měsíce)		
Počet příhod n, (%)	44 (47,8)	71 (77,2)
Medián [95% CI] ^b	NR (9,5; NR)	2,4 (2,2; 4,9)
Poměr rizik [95% CI] ^c	0,356 [0,243; 0,522]	
Výskyt kompletních odpovědí		
n (%)	68 (73,9)	40 (43,5)
Oboustranný [95% CI]	[63,7; 82,5]	[33,2; 54,2]
Jednostranná p-hodnota ^{d,e}	< 0,0001	
Přežití bez progresu, (měsíce)		
Počet příhod, n (%)	37 (40,2)	52 (56,5)
Medián [95% CI] ^b	NR (12,6; NR)	6,2 (4,3; 8,6)
Poměr rizik [95% CI] ^c	0,400 [0,261; 0,615]	
Jednostranná p-hodnota ^{c,d}	< 0,0001	
Celkové přežití (OS), (měsíce)		
Počet příhod, n (%)	28 (30,4)	38 (41,3)
Medián [95% CI] ^b	NR (29,5; NR)	29,9 (17,9; NR)
Poměr rizik [95% CI] ^c	0,724 [0,443; 1,183]	

NR = nedosaženo; CI = interval spolehlivosti.

^a Podle Luganských kritérií, stanoveno IRC.

^b Odhad dle Kaplan-Meiera.

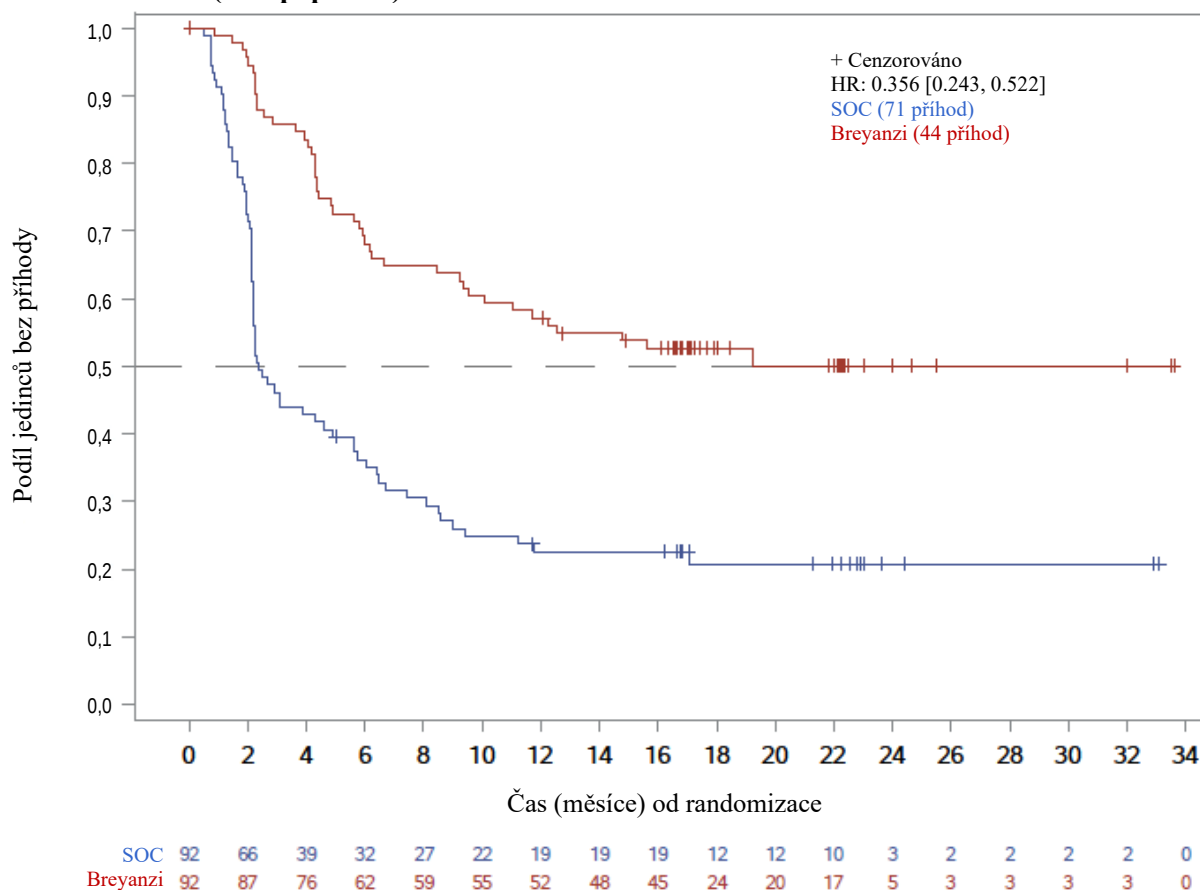
^c Na základě stratifikovaného Coxova modelu proporcionálního rizika.

^d P-hodnota se porovnávala s 0,021 alokované alfa primární analýzy.

^e Cochranův-Mantelův-Haenszelův test.

Z 92 pacientů v rameni s přípravkem Breyanzi jich 80 dosáhlo odpovědi (68 CR, 12 PR) s výskytem celkové odpovědi 87 %.

Obrázek 1: Kaplanova-Meierova křivka přežití bez příhod založená na posouzení IRC (ITT populace)



HR: poměr rizik (stratifikováno)

TRANSCEND

Účinnost a bezpečnost přípravku Breyanzi byla hodnocena v otevřené, jednoramenné, multicentrické studii TRANSCEND (017001) u pacientů s relabujícím nebo refrakterním (R/R) agresivním B-buněčným non-Hodgkinovým lymfomem (NHL). Pacienti vhodnými k zařazení do této studie byli pacienti ve věku ≥ 18 let s R/R DLBCL blíže neurčeným (*not otherwise specified*, NOS); s onemocněním na základě klasifikace WHO z roku 2008 zahrnujícím DLBCL vznikající z indolentního lymfomu (transformovaného z folikulárního lymfomu, lymfomu z marginální zóny, chronické lymfocytární leukemie / lymfomu z malých lymfocytů, Waldenströmovy makroglobulinemie apod.) a B-buněčného lymfomu vysokého stupně; primárním mediastinálním velkobuněčným B-lymfomem (*primary mediastinal large B-cell lymphoma*, PMBCL) a folikulárním lymfomem grade 3B (FL3B), kteří podstoupili alespoň 2 linie léčby nebo absolvovali autologní transplantaci hematopoetických kmenových buněk. Pacienti s dalšími subtypy DLBCL nebyli do studie zařazeni a poměr přínosu a rizika nebyl stanoven. Studie zahrnovala pacienty s výkonnostním stavem podle ECOG (*Eastern Cooperative Group*) < 2 , pacienty před autologní a/nebo alogenní transplantací hematopoetických kmenových buněk (*haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) a pacienty s prezencí sekundárního lymfomu CNS. Pacienti, kteří podstoupili předchozí anti-CD19 terapii, byli způsobilí za předpokladu, že pozitivita na CD19 byla potvrzena biopsií nádoru kdykoli po provedení anti-CD19 terapie. Ze studie byli vyloučeni pacienti s clearance kreatininu nižší než 30 ml/min, alaninaminotransferázou > 5 násobek horní hranice normy a ejekční frakcí levé komory $< 40\%$.

Nebyl stanoven žádný minimální požadavek na hodnoty krevního obrazu; pacienti byli způsobilí k zařazení do studie, pokud zkoušející vyhodnotil, že mají dostatečnou funkci kostní dřeně k léčbě lymfodepleční chemoterapií. Základní demografické charakteristiky a charakteristiky související s onemocněním viz tabulka 6.

Léčba sestávala z lymfodepleční (LD) chemoterapie, podání fludarabinu v dávce 30 mg/m²/den a cyklofosfamidu v dávce 300 mg/m²/den po dobu 3 dní a následně přípravku Breyanzi po 2 až 7 dnech.

Protinádorová léčba za účelem kontroly onemocnění (překlenovací terapie) byla mezi aferézou a lymfodeplecí povolena. Z 229 pacientů léčených přípravkem Breyanzi jich 137 (60 %) podstoupilo protinádorovou léčbu za účelem kontroly onemocnění; typ a délka překlenovací terapie byly ponechány na rozhodnutí zkoušejícího.

Medián doby od leukaferézy do dostupnosti přípravku byl 24 dní (rozmezí: 17 až 51 dní). Kromě toho byl medián doby od leukaferézy do infuze 38,5 dní (rozmezí: 27 až 156 dní).

Z 298 pacientů, kteří podstoupili leukaferézu a pro něž byl přípravek Breyanzi připraven v rozmezí dávky 44-120 × 10⁶ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů, byl přípravek Breyanzi podán 229 (77 %) pacientům a 69 (23 %) pacientům podán nebyl. U 27 (39 %) z těchto 69 pacientů došlo k selhání výroby, přičemž 2 pacientům nebyl podán přípravek Breyanzi vůbec a 25 pacientů bylo léčeno hodnoceným přípravkem, který nesplňoval specifikace při propouštění. Ostatních 42 (61 %) pacientů nebylo léčeno přípravkem Breyanzi nejčastěji z důvodu úmrtí (n = 29) nebo komplikace onemocnění (n = 6). U pacientů léčených dávkami v rozmezí 44-120 × 10⁶ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů byl medián dávky přípravku Breyanzi 87 × 10⁶ CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů.

Počet pacientů, u nichž bylo možné vyhodnotit účinnost, byl 216 (soubor pro stanovení účinnosti). U 13 pacientů nebylo možné účinnost vyhodnotit, což zahrnovalo 10 pacientů, kteří neměli při vstupu do studie onemocnění potvrzené pozitronovou emisní tomografií (PET+) nebo PET+ onemocnění po protinádorové léčbě ke kontrole onemocnění nebylo potvrzeno nezávislou hodnotící komisí (*Independent Review Committee*, IRC), a 3 pacienty, kde to nebylo možné z jiných důvodů.

Tabulka 6 shrnuje základní charakteristiky pacientů a onemocnění ve studii TRANSCEND.

Tabulka 6: Základní demografické charakteristiky a charakteristiky související s onemocněním pro TRANSCEND

Charakteristika	Všichni podstoupivší leukaferézu (n = 298)	Léčení přípravkem Breyanzi (n = 229)
Medián věku, roky (rozmezí)	62,0 (18; 82)	62,0 (18; 82)
≥ 65 let, n (%)	116 (38,9)	89 (38,9)
≥ 75 let, n (%)	25 (8,4)	19 (8,3)
Pohlaví, n (%)		
Muž	197 (66,1)	153 (66,8)
Žena	101 (33,9)	76 (33,2)
Předchozí HSCT, n (%)	106 (35,6)	87 (38,0)
Autologní HSCT	100 (33,6)	84 (36,7)
Alogenní HSCT	11 (3,7)	8 (3,5)
Výkonnostní stav podle ECOG (při screeningu)		
ECOG 0-1, n (%)	290 (97,3)	225 (98,3)
ECOG 2, n (%)	8 (2,7)	4 (1,7)
Histologický subtyp onemocnění, n (%)		
DLBCL, NOS	142 (47,7)	117 (51,1)
DLBCL transformovaný z indolentního lymfomu	87 (29,2)	60 (26,2)
B-buněčný lymfom vysokého stupně ^a	48 (16,1)	33 (14,4)
PMBCL	15 (5,0)	15 (6,6)
FL3B	6 (2,0)	4 (1,7)
Medián počtu předchozích terapií (rozmezí)	3 (1-12)	3 (1-8)

Charakteristika	Všichni podstoupivší leukoferézu (n = 298)	Léčení přípravkem Breyanzi (n = 229)
Chemorefrakterní ^b , n (%)	212 (71,1)	160 (69,9)
Refrakterní ^c , n (%)	246 (82,6)	186 (81,2)
Relabující ^d , n (%)	52 (17,4)	43 (18,8)
Sekundární lymfom CNS v době podání infuze přípravku Breyanzi, n (%)	7 (2,3)	6 (2,6)
Nikdy nedosažená CR při předchozích terapiích, n (%)	141 (47,3)	103 (45,0)

^a Přestavba genů MYC a BCL2 a/nebo BCL6 s histologickým nálezem DLBCL.

^b Chemorefrakterní je definováno jako výskyt stabilního onemocnění (*stable disease*, SD) nebo progresivního onemocnění (*progressive disease*, PD) v reakci na poslední chemoterapii nebo relaps < 12 měsíců po autologní transplantaci kmenových buněk.

^c Stav byl refrakterní, dosáhl-li pacient horší než kompletní odpovědi (*complete response*, CR) na poslední předchozí terapii.

^d Stav byl relabující, dosáhl-li pacient CR na poslední předchozí terapii.

Účinnost byla hodnocena na základě primárního cílového parametru, výskyt celkové odpovědi (*overall response rate*, ORR), a sekundárních cílových parametrů, které zahrnovaly výskyt kompletní odpovědi (CR), dobu trvání odpovědi (*duration of response*, DOR) stanovenou nezávislou hodnotící komisí (tabulka 7 a obrázek 2). Medián doby následného sledování ve studii byl 20,5 měsíce (rozmezí 0,2 až 60,9 měsíce).

Tabulka 7: studie TRANSCEND: výskyt odpovědí, doba trvání odpovědi (hodnocení IRC)

	Všichni podstoupivší leukoferézu (n = 298)	Soubor pro stanovení účinnosti (n = 216)
Výskyt celkové odpovědi^a, n (%) [95% CI]	179 (60,1) [54,3; 65,7]	157 (72,7) [66,2; 78,5]
Kompletní odpověď, n (%) [95% CI]	128 (43,0) [37,3; 48,8]	115 (53,2) [46,4; 60,0]
Částečná odpověď, n (%) [95% CI]	51 (17,1) [13,0; 21,9]	42 (19,4) [14,4; 25,4]
Doba trvání odpovědi (DOR)^{a,b} (měsíce)	n = 179	n = 157
Medián	16,8	20,5
[95% CI] ^c	[8,0; NR]	[8,2; NR]
Rozmezí	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+
DOR, je-li nejlepší odpověď CR^{a,b} (měsíce)	n = 128	n = 115
Medián	26,1	26,1
[95% CI] ^c	[23,1; NR]	[23,1; NR]
Rozmezí	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+

CI = interval spolehlivosti (*confidence interval*); CR = kompletní odpověď (*complete response*); IRC = nezávislá hodnotící komise (*Independent Review Committee*); KM = Kaplan-Meier; NR = není dosaženo (*not reached*)

^a Podle kritérií Lugano 2014 na základě hodnocení IRC.

^b Úmrtí po zahájení protinádorové léčby byla považována za příhody.

^c Metoda KM byla použita k získání oboustranných 95% CI.

+ Probíhající.

Medián doby do odpovědi (CR nebo částečná odpověď [PR]) byl 1,0 měsíc (rozmezí: 0,7 až 8,9 měsíce). Medián doby do CR byl 1,0 měsíc (rozmezí: 0,8 až 12,5 měsíce). Doby trvání odpovědi byly delší u pacientů, kteří dosáhli CR, ve srovnání s pacienty s nejlepší dosaženou PR.

Ve studii TRANSCEND bylo léčeno 6 pacientů se sekundárním lymfomem CNS, u kterých bylo možné vyhodnotit účinnost. Tři z těchto šesti pacientů dosáhli CR; u 2 ze 3 pacientů se vyskytly dlouhodobé remise v délce 23 měsíců, které pokračovaly v době ukončení studie. Bezpečnostní profil těchto pacientů se sekundárním lymfomem CNS byl shodný s bezpečnostním profilem pozorovaným v celkové populaci.

V souboru pro stanovení účinnosti byly výsledky ORR u PMBCL 79 % (11/14 pacientů) a u FL3B 100 % (4/4 pacientů). Výskyt CR byl 50 % pro PMBCL a 100 % pro FL3B. Bezpečnostní profil byl u všech těchto subtypů konzistentní.

V souboru pro stanovení účinnosti byly výsledky ORR u pacientů s DLBCL transformovaným (t) z předchozího indolentního lymfomu vzniklého z folikulárního lymfomu (FL) 86 % (38/44 pacientů), z lymfomu z marginální zóny (MZL) 43 % (3/7 pacientů), z chronické lymfocytární leukemie / lymfomu z malých lymfocytů (CLL/SLL) 50 % (2/4 pacientů) a z Waldenströmovy makroglobulinemie (WM) 50 % (1/2 pacientů). Četnost CR byla 61,4 % u tFL, 29 % u tMZL, 25 % u tCLL/SLL (Richterův syndrom) a 0 % u WM. Bezpečnostní profil byl konzistentní napříč všemi těmito subtypy. Setrvalá remise (tj. DOR $\geq$ 12 měsíců) byla pozorována u pacientů s tFL a tMZL. U pacientů s tCLL/SLL (4 pacienti) a tWM (2 pacienti), u nichž byly zaznamenány maximální DOR 2 měsíce, respektive 5,3 měsíců, jsou však k dispozici jen velmi omezené zkušenosti. Bezpečnostní profil byl konzistentní napříč těmito subtypy.

V klinických studiích s přípravkem Breyanzi bylo 89 (39 %) z 229 pacientů ve studii TRANSCEND ve věku 65 let a starších a 19 (8 %) bylo ve věku 75 let a starších. Bezpečnost a účinnost přípravku Breyanzi pozorovaná u těchto pacientů a mladších pacientů byla obdobná.

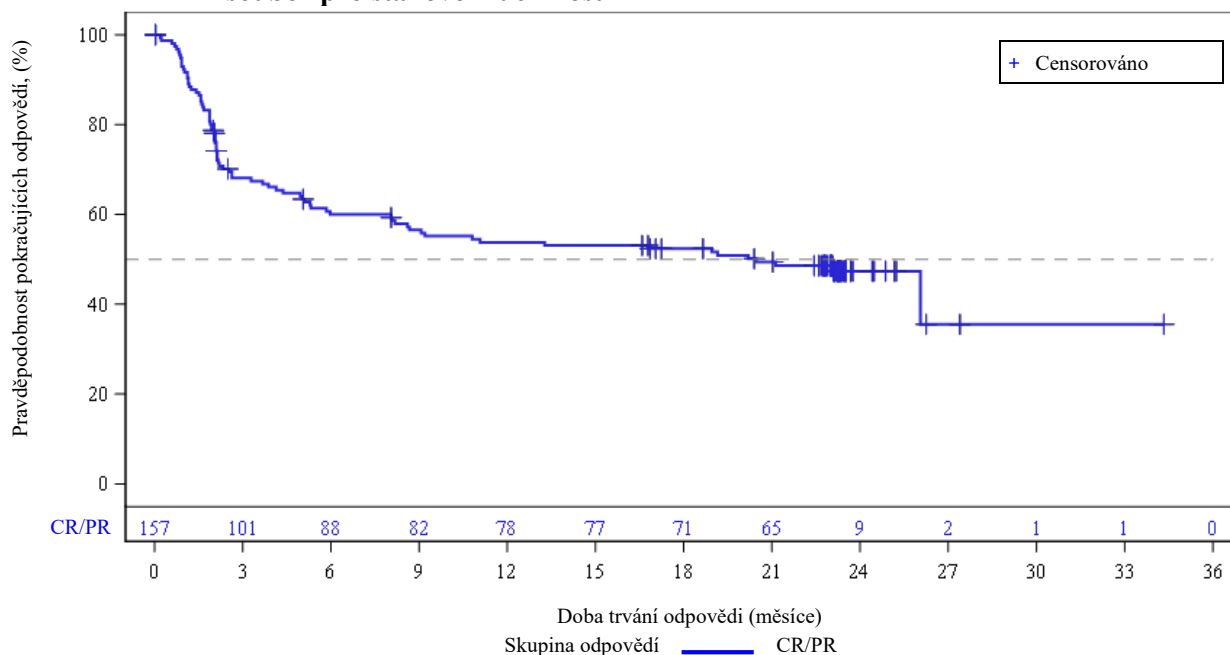
Jedenáct pacientů absolvovalo předchozí anti-CD19 terapii a výsledky v rámci účinnosti a bezpečnosti u nich byly podobné jako v celkové populaci. U všech pacientů byl CD19 exprimován před podáním infuze přípravku Breyanzi.

S použitím přípravku Breyanzi u pacientů s výkonnostním stavem dle ECOG 2 před aferézou (4 pacienti) a před alogenní HSCT (8 pacientů) jsou k dispozici jen omezené zkušenosti.

Z 229 pacientů léčených přípravkem Breyanzi byl většině těchto pacientů (n = 209) podán přípravek Breyanzi v doporučeném poměru složky CD4 ke složce CD8, a to v rozmezí 0,8 až 1,2. S použitím přípravku Breyanzi mimo uvedený poměr rozmezí složky CD4 ke složce CD8 jsou jen omezené zkušenosti (n = 19 nad hodnotou 1,2; n = 1 pod hodnotou 0,8), což limituje interpretaci údajů z této podskupiny.

Ze 115 pacientů, kteří dosáhli CR, se u 82 (71 %) vyskytla remise v délce minimálně 6 měsíců a u 74 (64 %) remise trvala minimálně 12 měsíců.

Obrázek 2: Doba trvání odpovědi u respondérů na základě hodnocení IRC, TRANSCEND, soubor pro stanovení účinnosti



CR = kompletní odpověď; PR = částečná odpověď

Úmrtí po zahájení protinádorové léčby byla považována za příhody.

Jedenáct pacientů s anamnézou hepatitidy B nebo hepatitidy C bylo léčeno přípravkem Breyanzi bez reaktivace hepatitidy a zároveň podstoupilo antivirovou supresivní léčbu v souladu s klinickými doporučeními (viz bod 4.4).

TRANSCEND WORLD

TRANSCEND WORLD je probíhající jednoramenná, multicentrická studie fáze 2. Účelem kohorty 1 je poskytnout klinické zkušenosti s přípravkem Breyanzi v Evropě při léčbě dospělých pacientů s velkobuněčným B-lymfomem po nejméně dvou předchozích léčbách, definovaným jako R/R DLBCL (DLBCL NOS [de novo], transformovaný FL), B-buněčným lymfomem vysokého stupně s přestavbou genů MYC a BCL2 a/nebo BCL6 s histologickým nálezem DLBCL a FL3B podle klasifikace WHO 2016. Pacienti, kteří dříve podstoupili anti-CD19 terapii, byli ze studie vyloučeni. Základní demografické charakteristiky a charakteristiky související s onemocněním viz tabulka 8.

Tabulka 8: Základní demografické charakteristiky a charakteristiky související s onemocněním pro TRANSCEND WORLD (kohorta 1)

Charakteristika	Všichni podstoupivší leukaferézu (n = 45)	Léčení přípravkem Breyanzi (n = 36)
Medián věku, roky (rozmezí)	64,0 (26; 73)	61,5 (26,0; 72,0)
≥ 65 let, n (%)	19 (42,2)	14 (38,9)
≥ 75 let, n (%)	0	0
Pohlaví, n (%)		
Muž	30 (66,7)	25 (69,4)
Žena	15 (33,3)	11 (30,6)
Předchozí HSCT, n (%)	14 (31,1)	12 (33,3)
Autologní HSCT	14 (31,1)	12 (33,3)
Alogenní HSCT	0	0

Charakteristika	Všichni podstoupivší leukaferézu (n = 45)	Léčení přípravkem Breyanzi (n = 36)
Výkonnostní stav podle ECOG (při screeningu)		
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 subtyp onemocnění, n (%)		
DLBCL, NOS	36 (80,0)	31 (86,1)
B-buněčný lymfom vysokého stupně ^a	7 (15,6)	4 (11,1)
PMBCL	0	0
FL3B	2 (4,4)	1 (2,8)
Chemorefrakterní ^b , n (%)	37 (82,2)	29 (80,6)
Refrakterní ^c , n (%)	36 (80,0)	28 (77,8)
Relabující ^d , n (%)	9 (20,0)	8 (22,2)

^a Přestavba genů MYC a BCL2 a/nebo BCL6 s histologickým nálezem DLBCL.

^b Chemorefrakterní je definováno jako výskyt stabilního onemocnění (SD) nebo progresivního onemocnění (PD) v reakci na poslední chemoterapii nebo relaps < 12 měsíců po autologní transplantaci kmenových buněk.

^c Stav byl refrakterní, dosáhl-li pacient méně než kompletní odpovědi (CR) na poslední předchozí terapii.

^d Stav byl relabující, dosáhl-li pacient CR na poslední předchozí terapii.

V době ukončení sběru údajů (28. října 2021) bylo 45 pacientů v kohortě 1 podrobeno leukaferéze a 36 pacientů bylo léčených přípravkem Breyanzi, s mediánem doby sledování 15,8 měsíce. Medián doby od leukaferézy do dostupnosti přípravku činil 29 dní (rozmezí: 24 až 38 dní). U skupiny léčené přípravkem Breyanzi byla ORR 61,1 % (95% CI: 43,5-76,9) a výskyt CR činil 33,3 % (95% CI: 18,6-51,0). Zátěž způsobená onemocněním a základní demografické údaje svědčily o pokročilých agresivních charakteristikách onemocnění. Bezpečnostní profil přípravku Breyanzi byl konzistentní v celé sdružené populaci, u které se sledovala bezpečnost. Nežádoucí účinky spojené s lisokabtagenem maraleucelem viz bod 4.8.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Breyanzi u všech podskupin pediatrické populace k léčbě novotvarů ze zralých B-buněk (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Přípravek Breyanzi vykazoval po infuzi počáteční expanzi následovanou biexponenciálním poklesem. Ve studii TRANSCEND u pacientů, kteří podstoupili dvě nebo více předchozích linií terapie LBCL, nastal medián doby maximální expanze v periferní krvi 11 dní po první infuzi. Přípravek Breyanzi přetrvával v periferní krvi po dobu až 2 let.

U pacientů, kteří podstoupili jednu předchozí linii léčby LBCL (TRANSFORM) byl medián C_{max} u respondérů (n = 76) a nerespondérů (n = 7) 33 285, resp. 95 618 kopií/μg. Medián AUC_{0-28d} u respondérů a nerespondérů byl 268 887, resp. 733 406 den*kopií/μg.

Ve studii TRANSCEND respondéři (n = 150) měli 2,85krát vyšší medián C_{max} než nonrespondéři (n = 45) (33 766,0 versus 11 846,0 kopií/μg). Respondéři měli 2,22krát vyšší medián AUC_{0-28d} než nonrespondéři (257 769,0 versus 116 237,3 dne * kopií/μg).

Ve studii TRANSCEND pacienti ve věku < 65 let (n = 145) měli 2,93krát a 2,35krát vyšší medián C_{max} a AUC_{0-28d} , v uvedeném pořadí, ve srovnání s pacienty ve věku ≥ 65 let (n = 102, včetně 77 pacientů ve věku 65–74 let, 24 ve věku 75–84 let a 1 ve věku ≥ 85 let). Pohlaví a tělesná hmotnost nevykazovaly jasné vztahy k C_{max} a AUC_{0-28d} .

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Testy genotoxicity a studie kancerogenity nebyly provedeny.

Studie *in vitro* expanze nepřinesly u T-lymfocytů přípravku Breyanzi od zdravých dárců a pacientů žádný důkaz transformace a/nebo imortalizace a žádnou preferenční integraci v blízkosti dotčených genů.

Vzhledem k charakteru přípravku nebyly provedeny neklinické studie fertility, reprodukce ani vývoje.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Cryostor (R) CS10
Chlorid sodný
Natrium-glukonát
Trihydrát natrium-acetátu
Chlorid draselný
Chlorid hořečnatý
Lidský albumin
Racemický tryptofan
Kyselina oktanová
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička při uchovávání v plynné fázi kapalného dusíku

13 měsíců.

Po rozmrazení

Přípravek je třeba podat okamžitě po rozmrazení. Doba uchovávání přípravku při pokojové teplotě (15 - 25 °C) nesmí přesáhnout 2 hodiny.

Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Přípravek Breyanzi musí být uchováván a přepravován zmrazený v plynné fázi kapalného dusíku (≤ -130 °C) a musí zůstat zmrazený, dokud není pacient připraven k léčbě, aby bylo zajištěno, že pacientovi jsou podány životaschopné buňky. Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rozmrazení jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Breyanzi se dodává v kryoprezervačních injekčních lahvičkách vyrobených z cyklického olefinového kopolymeru. Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje 4,6 ml buněčné disperze.

CAR-pozitivní životaschopné T-lymfocyty (buněčná složka CD8+ nebo buněčná složka CD4+) jsou umístěny v samostatných krabičkách obsahujících až 4 injekční lahvičky pro každou složku, v závislosti na koncentraci CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů v kryoprezervovaném léčivém přípravku.

Krabičky s buněčnou složkou CD8+ a buněčnou složkou CD4+ jsou umístěny v jedné vnější krabičce.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

- Přípravek Breyanzi musí být v rámci zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných, nepropustných nádobách.
- Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Breyanzi, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

Příprava před podáním

Před rozmrazením injekčních lahviček

- Ověřte totožnost pacienta a identifikační údaje pacienta uvedené na přepravním obalu.
- Přípravek Breyanzi je složen z CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů, které jsou připraveny jako samostatné buněčné složky CD8+ a CD4+; ke každé buněčné složce je k dispozici samostatný propouštěcí certifikát infuze (RfIC). V RfIC (umístěný uvnitř přepravního obalu) si přečtěte informace o počtu stříkaček, které jsou zapotřebí, a podávaném objemu buněčných složek CD8+ a CD4+ (štítky stříkaček jsou poskytovány s RfIC).
- Předem potvrďte čas infuze a přizpůsobte čas zahájení rozmrazování přípravku Breyanzi tak, aby byl k dispozici pro infuzi, až bude připraven pacient.

Poznámka: Po vyjmutí injekčních lahviček s CAR-pozitivními životaschopnými T-lymfocyty (buněčné složky CD8+ a CD4+) z mrazicí skladovací jednotky musí být rozmrazení dokončeno a buňky podány do 2 hodin.

Rozmrazení injekčních lahviček

- Ověřte totožnost pacienta a identifikační údaje pacienta uvedené na vnější krabičce a propouštěcím certifikátu infuze (RfIC).
- Vyjměte krabičku s buněčnou složkou CD8+ a krabičku s buněčnou složkou CD4+ z vnější krabičky.
- Otevřete každou vnitřní krabičku a vizuálně překontrolujte případné poškození injekční lahvičky (lahviček). V případě poškození injekčních lahviček se obraťte na společnost.
- Opatrně vyjměte injekční lahvičky z krabiček, umístěte injekční lahvičky na ochrannou podložku a nechejte rozmrazit při pokojové teplotě. Všechny injekční lahvičky rozmrazujte současně. **Dbejte na to, aby buněčné složky CD8+ a CD4+ zůstaly oddělené.**

Příprava dávky

- Pro každou složku může být pro podání dávky zapotřebí i více než jedna injekční lahvička s buněčnými složkami CD8+ a CD4+ v závislosti na koncentraci CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů. Pro každou injekční lahvičku s buněčnými složkami CD8+ nebo CD4+ je třeba použít samostatnou stříkačku.

Poznámka: Natahovaný a vstříkovaný objem se může u jednotlivých složek lišit.

- Jedna 5ml injekční lahvička obsahuje celkový extrahovatelný objem 4,6 ml buněčných složek CD8+ nebo CD4+ T-lymfocytů. Propouštěcí certifikát infuze (RfIC) pro každou složku udává objem (ml) buněk, který má být natažen do každé stříkačky. K natažení uvedeného objemu

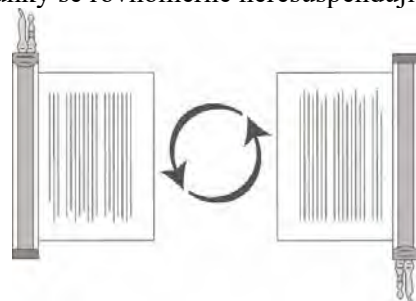
z každé injekční lahvičky použijte vždy nejmenší potřebnou stříkačku se špičkou luer-lock (1 ml až 5 ml). 5ml stříkačka se nemá používat pro objemy menší než 3 ml.

- **Nejdříve si připravte stříkačku (stříkačky) s buněčnou složkou CD8+.** Ověřte, že identifikační údaje pacienta uvedené na štítku stříkačky s buněčnou složkou CD8+ odpovídají identifikačním údajům pacienta uvedeným na štítku injekční lahvičky s buněčnou složkou CD8+. Před natažením požadovaného objemu do stříkačky (stříkaček) připevněte příslušné štítky s označením pro buněčnou složku CD8 + na stříkačku (stříkačky).
- Postup zopakujte pro buněčnou složku CD4+.

Poznámka: Je důležité ověřit, že objem natažený pro každou buněčnou složku odpovídá objemu uvedenému v příslušném propouštěcím certifikátu infuze (RfIC).

Natažení požadovaného objemu buněk z každé injekční lahvičky do samostatné stříkačky je třeba provádět podle následujících pokynů:

1. Rozmrazenou injekční lahvičku (lahvičky) držte ve svislé poloze a zlehka ji (je) obraťte, aby se buněčný přípravek promíchal. Objeví-li se jakékoliv shluky, pokračujte v obracení injekční lahvičky (lahviček), dokud se shluky nerozptýlí a buňky se rovnoměrně neresuspendují.

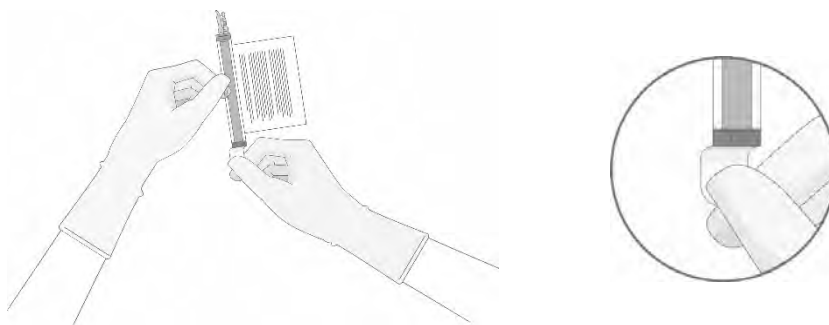


Injekční lahvička ve svislé poloze

Injekční lahvička v obrácené poloze

2. Vizualně přezkontrolujte případné poškození či netěsnosti rozmrazené injekční lahvičky (lahviček). Nepoužívejte, je-li injekční lahvička poškozená nebo nejsou-li shluky rozptýlené; obraťte se na společnost. Kapalina v injekčních lahvičkách má být lehce neprůhledná až neprůhledná, bezbarvá až žlutá nebo hnědožlutá.
3. Odstraňte polyaluminiovou krytku (je-li přítomna) ze spodní části injekční lahvičky a septum otřete tamponem s alkoholem. Před pokračováním nechejte uschnout na vzduchu.

POZNÁMKA: Absence polyaluminiové krytky nemá vliv na sterilitu injekční lahvičky.

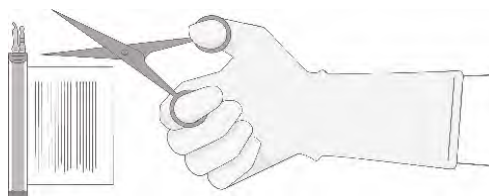


4. Injekční lahvičku (lahvičky) držte ve svislé poloze, odstříhnete zapečetění na trubičce na horní straně injekční lahvičky bezprostředně nad filtrem k otevření odvětrávacího otvoru na injekční lahvičce.

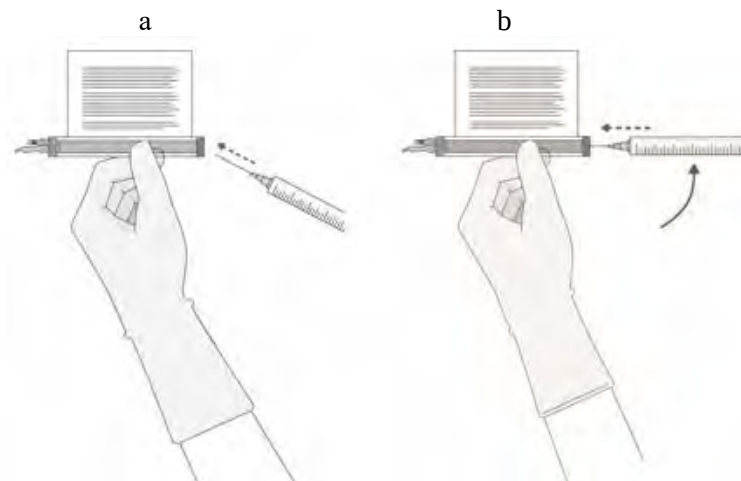
POZNÁMKA: Dávejte pozor na výběr správné trubičky s filtrem. Odstříhnete POUZE trubičku s filtrem.



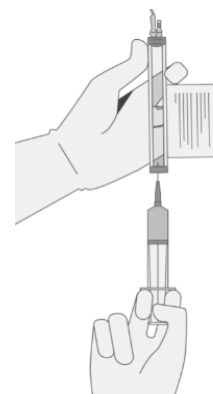
ZDE ODSTŘIHNĚTE
FILTR



5. Přidržte jehlu 20 G 1-1,5" otvorem hrotu jehly směrem od septa portu.
 - a. Zasuněte jehlu do septa pod úhlem 45°- 60° za účelem propíchnutí septa portu.
 - b. Při zasunování jehly do injekční lahvičky postupně zvětšujte úhel jehly.



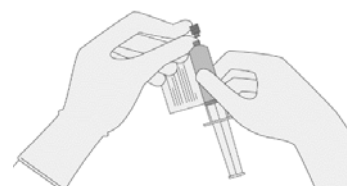
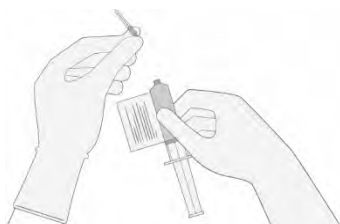
6. BEZ nasávání vzduchu do stříkačky pomalu natáhněte požadovaný objem (jak je uvedeno v propouštěcím certifikátu infuze (RfIC)).



7. Než budete pokračovat, pečlivě překontrolujte stříkačku, zda neobsahuje nečistoty. Pokud ano, obraťte se na společnost.
8. Ověřte, že objem buněčné složky CD8+/ CD4+ odpovídá objemu uvedenému pro příslušnou složku v propouštěcím certifikátu infuze (RfIC).

Po ověření objemu přidržte injekční lahvičku a stříkačku ve svislé poloze a oddělte stříkačku / jehlu od injekční lahvičky.

Opatrně oddělte jehlu od stříkačky a na stříkačku nasaďte ochranný kryt.



9. Držte injekční lahvičku ve vodorovné poloze a vraťte ji do krabičky, aby se zabránilo úniku tekutiny z injekční lahvičky.
10. Nespotřebovanou část přípravku Breyanzi zlikvidujte.

Podávání

Další informace o podání viz bod 4.2.

- Použijte injekční roztok chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) pro intravenózní podání k propláchnutí všech hadiček infuzního setu před a po podání buněčné složky CD8+ nebo buněčné složky CD4+.
- Nejdříve podejte buněčnou složku CD8+. Celý objem buněčné složky CD8+ se podává intravenózně rychlostí infuze přibližně 0,5 ml/min přes nejbližší port nebo rozdvojkou.
- Je-li pro plnou dávku buněčné složky CD8+ zapotřebí více než jedna stříkačka, podejte objem v každé stříkačce postupně bez jakékoli prodlevy mezi podáními obsahu stříkaček (neexistuje-li klinický důvod k pozdržení dávky, např. reakce na infuzi). Po podání buněčné složky CD8+ propláchněte hadičky injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
- Ihned po podání buněčné složky CD8+ podejte buněčnou složku CD4+ za použití stejných kroků a rychlosti infuze, jaké jsou popsány pro buněčnou složku CD8+. Po podání buněčné složky CD4+ propláchněte hadičky dostatečným množstvím injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby se zajistilo pročištění hadiček a intravenózního katetru v celé délce. Doba aplikace infuze se bude lišit a obvykle bude kratší než 15 minut pro každou složku.

Opatření, která je nutno učinit v případě náhodné expozice

- V případě náhodné expozice se musí dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Breyanzi, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

- S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Breyanzi (pevný a kapalný odpad), je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1631/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. dubna 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK
A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologických léčivých látek

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

Celgene Corporation
556 Morris Avenue
Summit, New Jersey 07901
USA

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Klíčové prvky:

Dostupnost tocilizumabu a kvalifikovanost místa podání prostřednictvím programu řízené distribuce

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby nemocnice a jejich přidružená centra vydávající přípravek Breyanzi získaly kvalifikaci v souladu s odsouhlaseným programem řízené distribuce, a to následovně:

- zajistí v místě podání přípravku okamžitou dostupnost 1 dávky tocilizumabu na pacienta před podáním infuze přípravku Breyanzi. Zdravotnické zařízení musí mít také zajištěnu dostupnost další dávky tocilizumabu do 8 hodin od podání každé předchozí dávky. Zajistí, aby ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, byly na pracovišti k dispozici jiné vhodné alternativy k léčbě CRS než tocilizumab.
- zdravotničtí pracovníci (HCP) zapojení do léčby pacienta absolvují edukační program.

Edukační program

Před uvedením přípravku Breyanzi na trh v každém členském státě musí držitel rozhodnutí o registraci (MAH) nechat odsouhlasit obsah a formát edukačních materiálů příslušnou národní regulační autoritou.

Edukační program pro zdravotnické pracovníky

Všichni zdravotničtí pracovníci (HCP), u nichž se předpokládá, že budou předepisovat, vydávat a podávat přípravek Breyanzi, obdrží příručku pro zdravotnické pracovníky, která bude obsahovat informace o:

- identifikaci CRS a závažných neurologických nežádoucích účincích včetně ICANS,
- zvládnutí CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků včetně ICANS,
- náležitém sledování CRS a závažných neurologických nežádoucích účinků včetně ICANS,
- poskytnutí veškerých relevantních informací pacientům,
- nutnosti zajištění okamžité dostupnosti 1 dávky tocilizumabu na pacienta před podáním infuze přípravku Breyanzi v místě podání. Zdravotnické zařízení musí mít zajištěnu dostupnost další dávky tocilizumabu do 8 hodin od podání každé předchozí dávky. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí být zajištěno, aby na pracovišti byly k dispozici jiné vhodné alternativy k léčbě CRS než tocilizumab.
- riziku sekundární malignity T-buněčného původu,
- kontaktních údajích pro testování vzorku nádoru po rozvoji sekundární malignity s původem z T-lymfocytů,
- poskytnout informace o studii dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti a významu zapojení se do takové studie,

- nutnosti odpovídajícího a správného hlášení nežádoucích účinků,
- zajištění poskytnutí podrobných pokynů k procesu rozmrazování.

Edukační program pro pacienty

Všichni pacienti, jimž bude přípravek Breyanzi podáván, obdrží kartu pacienta, na níž budou uvedeny následující základní informace:

- rizika CRS a závažné neurologické nežádoucí účinky související s přípravkem Breyanzi;
- nutnost neprodleně hlásit příznaky možného CRS a neurotoxicity svému ošetřujícímu lékaři;
- nutnost zůstat v blízkosti místa, kde jim byl podán přípravek Breyanzi, po dobu alespoň 4 týdnů po infuzi přípravku Breyanzi;
- nutnost mít u sebe neustále kartu pacienta;
- připomenutí pacientům, aby ukázali kartu pacienta všem HCP, a to i v případě akutních stavů, a zprávu pro HCP, že pacient je léčen přípravkem Breyanzi;
- pole pro záznam kontaktních údajů ošetřujícího lékaře a číslo šarže.

• Povinnost uskutečnit poregistrační opatření

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu níže uvedená opatření:

Popis	Termín splnění
Aby bylo možné důkladněji posoudit konzistenci kvality přípravku a klinických výsledků, předloží držitel rozhodnutí o registraci analýzu šarží a související údaje o klinické bezpečnosti a účinnosti z alespoň třiceti (30) šarží hotového přípravku Breyanzi použitých k léčbě pacientů zařazených do neintervenční studie založené na sekundárním využití údajů ze stávajících registrů podle odsouhlaseného protokolu. Na základě těchto údajů má držitel rozhodnutí o registraci rovněž poskytnout vyhodnocení potřeby revize specifikací hotového přípravku. Průběžné zprávy mají být předloženy přibližně po 15 šaržích a jakékoliv významné odchylky od přepokládaných výsledků mají být okamžitě hlášeny.	Průběžné zprávy budou předkládány v souladu s RMP. Závěrečná zpráva do 31. prosince 2026
Neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS): Aby bylo možné důkladněji charakterizovat dlouhodobou bezpečnost a účinnost přípravku Breyanzi ve schválených indikacích, provede držitel rozhodnutí o registraci prospektivní studii založenou na údajích z registru a předloží její výsledky podle schváleného protokolu.	Průběžné zprávy budou předkládány v souladu s RMP. Závěrečná zpráva: 4. čtvrtletí 2043

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ buněk/ml / $1,1-70 \times 10^6$ buněk/ml infuzní disperze
lisocabtagenum maraleucelum (CAR+ životaschopné T-lymfocyty)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní lidské T-lymfocyty geneticky modifikované lentivirovým vektorem kódujícím anti-CD19 chimérický antigenní receptor (CAR), sestávající z buněčných složek CD8+ a CD4+ o síle $1,1-70 \times 10^6$ CAR+ životaschopných T-lymfocytů/ml v každé buněčné složce.

Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další složky: Cryostor (R) CS10, chlorid sodný, natrium-glukonát, trihydrát natrium-acetátu, chlorid draselný, chlorid hořečnatý, lidský albumin, racemický tryptofan, kyselina oktanová, voda pro injekci.
Více informací viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

Obsahuje 1–4 injekční lahvičky buněčné složky CD8+ a 1–4 injekční lahvičky buněčné složky CD4+.
Obsah: 4,6 ml buněčné disperze / injekční lahvička.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Nezadržujte.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci a propouštěcí certifikát infuze.

POZOR! Před infuzí potvrďte totožnost pacienta.

Nejdříve podávejte buněčnou složku CD8+.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití.

8. POUŽITELNOST

	Buněčná složka CD8+	Buněčná složka CD4+
EXP		

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a přepravujte zmrazené v plynné fázi kapalného dusíku ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky.
Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1631/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ověření totožnosti pacienta

SEC:

Jméno:

Příjmení:

Datum narození pacienta:

JOIN:

Aph ID/DIN:

	Buněčná složka CD8+	Buněčná složka CD4+
Lot		

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

Neuplatňuje se.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍ KRABÍČCE

KRABÍČKA (BUNĚČNÁ SLOŽKA CD8+)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ buněk/ml / $1,1-70 \times 10^6$ buněk/ml infuzní disperze
lisocabtagenum maraleucelum (CAR+ životaschopné T-lymfocyty)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní lidské T-lymfocyty geneticky modifikované lentivirovým vektorem (LVV) kódujícím anti-CD19 chimérický antigenní receptor (CAR)

Buněčná složka CD8+

Injekční lahvička obsahuje $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ životaschopných T-lymfocytů ve 4,6 ml
($1,1-70 \times 10^6$ buněk/ml)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další složky: Cryostor (R) CS10, chlorid sodný, natrium-glukonát, trihydrát natrium-acetátu, chlorid draselný, chlorid hořečnatý, lidský albumin, racemický tryptofan, kyselina oktanová, voda pro injekci.
Více informací viz vnější krabíčka a příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

1–4 injekční lahvičky s CAR+ životaschopnými T-lymfocyty (**buněčná složka CD8+**)

Obsah: 4,6 ml buněčná disperze/ injekční lahvička.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Nezadržujte.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

Před použitím si přečtěte vnější krabíčku, propouštěcí certifikát infuze a příbalovou informaci.

1. Nejdříve podejte CD8+

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a přepravujte zmrazené v plynné fázi kapalného dusíku ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1631/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ověření totožnosti pacienta:
Jméno:
Příjmení:
Datum narození pacienta:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

Neuplatňuje se.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍ KRABÍČCE

KRABÍČKA (BUNĚČNÁ SLOŽKA CD4+)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ buněk/ml / $1,1-70 \times 10^6$ buněk/ml infuzní disperze
lisocabtgenum maraleucelum (CAR+ životaschopné T-lymfocyty)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní lidské T-lymfocyty geneticky modifikované lentivirovým vektorem (LVV) kódujícím anti-CD19 chimérický antigenní receptor (CAR)

Buněčná složka CD4+

Injekční lahvička obsahuje: $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ životaschopných T-lymfocytů ve 4,6 ml
($1,1-70 \times 10^6$ buněk/ml)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Další složky: Cryostor (R) CS10, chlorid sodný, natrium-glukonát, trihydrát natrium-acetátu, chlorid draselný, chlorid hořečnatý, lidský albumin, racemický tryptofan, kyselina oktanová, voda pro injekci.
Více informací viz vnější krabíčka a příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní disperze

1–4 injekční lahvičky s CAR+ životaschopnými T-lymfocyty (**buněčná složka CD4+**)

Obsah: 4,6 ml buněčná disperze/ injekční lahvička.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Nezadržujte.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

Před použitím si přečtěte vnější krabíčku, propouštěcím certifikátu infuze a příbalovou informaci.

2. CD4+ podejte jako druhé

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze autologní použití

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a přepravujte zmrazené v plynné fázi kapalného dusíku ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).
Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1631/001

13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ověření totožnosti pacienta:
Jméno:
Příjmení:
Datum narození pacienta:
JOIN:
Aph ID/DIN:
Lot.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Neuplatňuje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

Neuplatňuje se.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

Neuplatňuje se.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE (BUNĚČNÁ SLOŽKA CD8+)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ buněk/ml / $1,1-70 \times 10^6$ buněk/ml infuze
lisocabtagenum maraleucelum (CAR+ životaschopné T-lymfocyty)
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

1. CD8+ podejte jako první

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ověření totožnosti pacienta:

Jméno:

Příjmení:

Datum narození pacienta:

JOIN:

Aph ID/DIN:

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET JEDNOTEK

Buněčná složka CD8+ $5,1-322 \times 10^6$ buněk/4,6 ml

6. JINÉ

Pouze autologní použití

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE (BUNĚČNÁ SLOŽKA CD4+)****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ buněk/ml / $1,1-70 \times 10^6$ buněk/ml infuze
lisocabtagenum maraleucelum (CAR+ životaschopné T-lymfocyty)
i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

2. CD4+ podejte jako druhé

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ověření totožnosti pacienta:

Jméno:

Příjmení:

Datum narození pacienta:

JOIN:

Aph ID/DIN:

Lot:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET JEDNOTEK

Buněčná složka CD4+ $5,1-322 \times 10^6$ buněk/4,6 ml.

6. JINÉ

Pouze autologní použití.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA PROPOUŠTĚCÍM CERTIFIKÁTU INFUZE (RfIC)**PŘÍKLÁDANÉM KE KAŽDÉ ZÁSILCE PRO JEDNOHO PACIENTA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Breyanzi $1,1-70 \times 10^6$ buněk/ml / $1,1-70 \times 10^6$ buněk/ml infuzní disperze
lisocabtagenum maraleucelum (CAR+ životaschopné T-lymfocyty)

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Autologní lidské T-lymfocyty geneticky modifikované lentivirovým vektorem (LVV) kódujícím anti-CD19 chimérický antigenní receptor (CAR), tvořené buněčnou složkou CD8+ a buněčnou složkou CD4+ o síle $1,1-70 \times 10^6$ CAR+ životaschopných T-lymfocytů/ml v každé složce.

3. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET JEDNOTEK A DÁVKA LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Infuzní disperze

1–4 injekční lahvičky s CAR+ životaschopnými T-lymfocyty

Obsah: 4,6 ml buněčná disperze / injekční lahvička.

Buněčná složka CD8+

Buněčná složka CD4+

Injekční lahvička obsahuje $5,1-322 \times 10^6$ CAR+ životaschopných T-lymfocytů ve 4,6 ml ($1,1-70 \times 10^6$ buněk/ml).

Dávka léčivého přípravku:

Úplné pokyny pro dávkování naleznete v informacích o přípravku. Postup pro ověření dávky je uveden na konci tohoto propouštěcího certifikátu infuze (RfIC).

Dávka	[variabilní pole] $\times 10^6$ CAR+ životaschopných T-lymfocytů			
Koncentrace CAR+ životaschopných T-lymfocytů	[variabilní pole] $\times 10^6$ CAR+ životaschopných T-lymfocytů/ml			
Celkový objem dávky	[variabilní pole] ml	Požadovaný počet injekčních lahviček:		[variabilní pole]
Objem dávky z jedné lahvičky	První injekční lahvička	[variabilní pole] ml	Třetí injekční lahvička	[variabilní pole] ml nebo ☐ neuplatní se
	Druhá injekční lahvička	[variabilní pole] ml nebo ☐ neuplatní se	Čtvrtá injekční lahvička	[variabilní pole] ml nebo ☐ neuplatní se
Důležité: Použijte jednu stříkačku na injekční lahvičku. Zajistěte, aby byl infuzí podán pouze „objem požadované dávky z jedné injekční lahvičky“.				

Štítek (štítky) na stříkačce (stříkačkách) v tomto balení

Objemy infuze buněčné složky CD8+ na stříkačku a štítky stříkačky

Objemy infuze buněčné složky CD4+ na stříkačku a štítky stříkačky

Poznámka: Použijte jednu stříkačku na injekční lahvičku. Zajistěte, aby byl infuzí podán pouze „objem požadované dávky z jedné injekční lahvičky“.

První stříkačka o objemu [variabilní pole] ml	Přilepte štítek stříkačky #1 s buněčnou složkou CD8+ zde Přilepte štítek stříkačky #1 s buněčnou složkou CD4+ zde Odlepte zde
Druhá stříkačka o objemu [variabilní pole] ml NEBO ODSTRAŇTE	Přilepte štítek stříkačky #2 s buněčnou složkou CD8+ zde Přilepte štítek stříkačky #2 s buněčnou složkou CD4+ zde Odlepte zde
Třetí stříkačka o objemu [variabilní pole] ml NEBO ODSTRAŇTE	Přilepte štítek stříkačky #3 s buněčnou složkou CD8+ zde Přilepte štítek stříkačky #3 s buněčnou složkou CD4+ zde Odlepte zde
Čtvrtá stříkačka o objemu [variabilní pole] ml NEBO ODSTRAŇTE	Přilepte štítek stříkačky #4 s buněčnou složkou CD8+ zde Přilepte štítek stříkačky #4 s buněčnou složkou CD4+ zde Odlepte zde

4. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte informace o přípravku.

Intravenózní podání.

Neozářujte.

NEPOUŽÍVEJTE leukodepleční filtr.

Před použitím si přečtěte text na vnější krabičce, propouštěcí certifikát infuze (RfIC) a příbalovou informaci.

5. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

ULOŽTE SI TENTO DOKUMENT A MĚJTE JEJ K DISPOZICI PŘI PŘÍPRAVĚ PŘÍPRAVKU BREYANZI K PODÁNÍ

Máte-li jakékoliv pochybnosti nebo otázky, zavolejte:

Kopii tohoto formuláře založte do zdravotní dokumentace pacienta.

Pouze autologní použití.

6. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte a přepravujte zmrazené v plynné fázi kapalného dusíku ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$). Po rozmrazení znovu nezmrazujte.

7. POUŽITELNOST A DALŠÍ INFORMACE SPECIFICKÉ PRO ŠARŽI

Informace o přípravku

Výrobce:	
Datum výroby:	
Datum expirace:	

8. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.

9. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Informace o pacientovi

Jméno:		Příjmení:	
Datum narození:		Lot:	
JOIN:		Aph ID/DIN:	
SEC:			

10. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

11. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1631/001

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Breyanzi 1,1-70 × 10⁶ buněk/ml / 1,1-70 × 10⁶ buněk/ml infuzní disperze

lisocabtagenum maraleucelum (životaschopné T-lymfocyty s chimérickým antigenním receptorem [CAR-pozitivní])

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude podán tento přípravek, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Lékař Vám dá kartu pacienta. Pečlivě si ji přečtěte a postupujte podle pokynů, které jsou v ní uvedeny.
- Vždy ukažte kartu pacienta lékaři nebo zdravotní sestře, když je navštívíte nebo když jdete do nemocnice.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Breyanzi a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Breyanzi podán
3. Jak se přípravek Breyanzi podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Breyanzi uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Breyanzi a k čemu se používá

Co je přípravek Breyanzi

Přípravek Breyanzi obsahuje léčivou látku lisocabtagen maraleucel, typ léčby zvaný „léčba geneticky modifikovanými buňkami“.

Přípravek Breyanzi je vyroben z Vašich vlastních bílých krvinek. Výroba spočívá v tom, že je Vám odebráno trochu krve, ze které jsou odděleny bílé krvinky. Ty jsou poté odeslány do laboratoře, kde jsou upraveny tak, aby z nich mohl být vyroben přípravek Breyanzi.

K čemu se přípravek Breyanzi používá

Přípravek Breyanzi se používá k léčbě dospělých s typem nádoru krve zvaným lymfom, který ovlivňuje Vaši lymfatickou tkáň a způsobuje, že se tvorba bílých krvinek vymkne kontrole. Přípravek Breyanzi se používá k léčbě:

- difuzního velkobuněčného B-lymfomu,
- B-buněčného lymfomu vysokého stupně,
- primárního mediastinálního velkobuněčného B-lymfomu,
- folikulárního lymfomu stupně 3B.

Jak přípravek Breyanzi účinkuje

- Buňky v přípravku Breyanzi byly geneticky upraveny, aby rozpoznaly buňky lymfomu v těle.
- Jakmile jsou tyto buňky vráceny do Vašeho krevního oběhu, dokážou rozpoznat buňky lymfomu a zautočít na ně.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude podán přípravek Breyanzi

Přípravek Breyanzi Vám nesmí být podán:

- jestliže jste alergický(á) na kteroukoli složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud se domníváte, že můžete být alergický(á), požádejte o radu svého lékaře.
- jestliže nemůžete podstoupit léčbu zvanou lymfodepleční chemoterapie, která snižuje počet bílých krvinek v krvi (viz také bod 3, Jak se přípravek Breyanzi podává).

Upozornění a opatření

Než Vám bude podán přípravek Breyanzi, informujte svého lékaře, jestliže:

- máte jakékoli potíže s plícemi nebo srdcem,
- máte nízký krevní tlak,
- máte infekci nebo jiná zánětlivá onemocnění; infekce bude léčena před tím, než Vám bude podán přípravek Breyanzi,
- jste během posledních 4 měsíců podstoupil(a) transplantaci kmenových buněk od jiné osoby, transplantované buňky mohou zaútočit na Vaše tělo („reakce štěpu proti hostiteli“), což způsobuje příznaky, jako je vyrážka, pocit na zvracení, zvracení, průjem a krev ve stolici,
- zaznamenáte zhoršení příznaků rakoviny; tyto příznaky zahrnují horečku, pocit slabosti, noční pocení, náhlý úbytek tělesné hmotnosti,
- máte infekci způsobenou virem hepatitidy B nebo C (žloutenka) nebo virem lidské imunodeficiency (HIV),
- jste v posledních 6 týdnech absolvoval(a) očkování nebo v následujících několika měsících plánujete očkování. Více informací je uvedeno níže v části „Živé vakcíny“.

Pokud se Vás cokoli z výše uvedeného týká (nebo pokud si nejste jistý(á)), poraďte se se svým lékařem, než Vám bude přípravek Breyanzi podán.

U pacientů léčených přípravkem Breyanzi se mohou rozvinout nové typy nádorových onemocnění. Po léčbě přípravkem Breyanzi a podobnými léčivými přípravky byly hlášeny případy rozvoje nádorového onemocnění s původem v určitém typu bílých krvinek zvaných T-lymfocyty. Poraďte se se svým lékařem, pokud se u Vás objeví jakýkoli nový otok žláz (mízních uzlin) nebo změny kůže, například nová vyrážka nebo bulky.

Testy a kontroly

Než Vám bude přípravek Breyanzi podán, Váš lékař:

- Vám vyšetří plíce, srdce a krevní tlak
- zkontroluje možné známky infekce; jakákoli infekce bude léčena dříve, než Vám bude podán přípravek Breyanzi
- zkontroluje možné známky „reakce štěpu proti hostiteli“, ke které může dojít po transplantaci kmenových buněk od jiné osoby
- zkontroluje Vám hladinu kyseliny močové v krvi a kolik máte v krvi rakovinných buněk. To ukáže, zda je pravděpodobné, že se u Vás rozvine stav nazývaný syndrom nádorového rozpadu. K prevenci tohoto onemocnění Vám mohou být podány léky.
- zkontroluje, zda se Vám rakovina zhoršuje
- zkontroluje, zda nemáte hepatitidu (žloutenku) B, hepatitidu C nebo HIV.

Poté, co Vám byl přípravek Breyanzi podán

- Pokud se u Vás vyskytnou některé závažné nežádoucí účinky, musíte o nich ihned informovat svého lékaře nebo zdravotní sestru, protože je možné, že budete potřebovat léčbu. Viz bod 4 „Závažné nežádoucí účinky“.
- Lékař bude pravidelně kontrolovat krevní obraz, neboť může dojít ke snížení počtu krvinek.
- Zůstaňte v blízkosti zdravotnického zařízení, kde Vám byl podán přípravek Breyanzi, po dobu alespoň 4 týdnů. Viz body 3 a 4.
- Nesmíte darovat krev, orgány, tkáň ani buňky k transplantaci.

Budete požádán(a), abyste se na dobu alespoň 15 let nechal(a) zapsat do registru. To nám pomůže lépe porozumět dlouhodobým účinkům přípravku Breyanzi.

Děti a dospívající

Přípravek Breyanzi se nesmí podávat dětem a dospívajícím mladším 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Breyanzi

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně léků dostupných bez lékařského předpisu.

Informace o lécích, které Vám budou podány před podáním přípravku Breyanzi, viz bod 3.

Přípravky ovlivňující Váš imunitní systém

Než Vám bude podán přípravek Breyanzi, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud užíváte jakékoli léky, které oslabují imunitní systém, jako například:

- kortikosteroidy.

Tyto přípravky totiž mohou snižovat účinek přípravku Breyanzi.

Další léky k léčbě nádorového onemocnění

Některé léky k léčbě nádorových onemocnění mohou snižovat účinek přípravku Breyanzi. Váš lékař zváží, pokud budete potřebovat další léčbu nádorového onemocnění.

Živé vakcíny

Nesmíte podstoupit očkování určitými vakcínami zvanými živé vakcíny:

- během 6 týdnů před absolvováním krátkého cyklu chemoterapie (zvané lymfodepleční chemoterapie), která tělo připraví na podání přípravku Breyanzi,
- během léčby přípravkem Breyanzi,
- po léčbě během zotavování Vašeho imunitního systému.

Pokud potřebujete jakékoli očkování, poraďte se svým lékařem.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než dostanete tento přípravek nebo než podstoupíte lymfodepleční chemoterapii. Účinky přípravku Breyanzi u těhotných nebo kojících žen nejsou známy a přípravek by mohl poškodit Vaše nenarozené nebo kojené dítě.

- Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná a byla jste léčena přípravkem Breyanzi, ihned se poraďte se svým lékařem.
- Před zahájením léčby Vám bude proveden těhotenský test. Přípravek Breyanzi se smí podat pouze v případě, že výsledek testu prokáže, že nejste těhotná.

Poraďte se se svým lékařem o tom, zda je nutné, abyste používala antikoncepci.

Pokud Vám byl podán přípravek Breyanzi, poraďte se o těhotenství se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Po dobu alespoň 8 týdnů po léčbě neříd'te, neobsluhujte stroje a neúčastněte se aktivit, které vyžadují Vaši plnou pozornost. Přípravek Breyanzi u Vás může vyvolat ospalost, snižovat pozornost a vést ke zmatenosti a epileptickým záchvatům.

Přípravek Breyanzi obsahuje sodík, draslík a dimethylsulfoxid (DMSO)

Tento léčivý přípravek obsahuje až 12,5 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 0,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. V jedné dávce může být podáno až 8 injekčních lahviček tohoto léčivého přípravku; taková

dávka obsahuje celkem 100 mg sodíku neboli 5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku pro dospělého.

Tento léčivý přípravek obsahuje až 0,2 mmol (nebo 6,5 mg) draslíku v jedné dávce. Váš lékař vezme obsah draslíku v úvahu, pokud Vám dobře nefungují ledviny nebo pokud jste na dietě s nízkým obsahem draslíku.

Tento léčivý přípravek obsahuje také DMSO, který může způsobit závažné hypersenzitivní reakce.

3. Jak se přípravek Breyanzi podává

Karta pacienta

- Váš lékař Vám předá kartu pacienta. Důkladně si ji přečtěte a postupujte podle pokynů, které jsou na ní uvedeny.
- Kartu pacienta vždy ukažte lékaři nebo zdravotní sestře, když je navštívíte, nebo když jdete do nemocnice.

Poskytnutí vzorku krve k výrobě přípravku Breyanzi z Vašich bílých krvinek

Přípravek Breyanzi se vyrábí z Vašich vlastních bílých krvinek.

- Lékař Vám odebere trochu krve pomocí hadičky (katétru) zavedené do žíly. Z krve bude oddělena část bílých krvinek. Zbytek krve se vrátí do Vašeho těla. Tento proces se nazývá „leukaferéza“ a může trvat 3 až 6 hodin. Tento proces může být nutné opakovat.
- Poté budou bílé krvinky odeslány k výrobě přípravku Breyanzi.

Další léčivé přípravky, které Vám budou podány před podáním přípravku Breyanzi

- Několik dní předtím, než Vám bude podán přípravek Breyanzi, absolvujete krátký cyklus chemoterapie. Tímto procesem se odstraní zbývající bílé krvinky.
- Krátce před podáním přípravku Breyanzi Vám bude podán paracetamol a antihistaminikum. Ty se používají ke snížení rizika infuzních reakcí a horečky.

Jak se přípravek Breyanzi podává

- Lékař zkontroluje, zda identifikační údaje pacienta na štítku přípravku odpovídají Vaším údajům, čímž ověří, že byl přípravek Breyanzi připraven z Vaší krve
- Přípravek Breyanzi se podává infuzí (kapačkou) pomocí hadičky do žíly.
- Podány Vám budou infuze CD8 pozitivních buněk, následované ihned infuzemi CD4 pozitivních buněk. Délka infuzí se bude lišit, obvykle ale bude kratší než 15 minut u každého ze 2 uvedených typů buněk.

Po podání přípravku Breyanzi

- Zůstaňte v blízkosti zdravotnického zařízení, kde Vám byl podán přípravek Breyanzi, po dobu alespoň 4 týdnů.
- Během prvního týdne po léčbě budete muset 2 až 3krát navštívit zdravotnické zařízení, aby lékař mohl zkontrolovat, zda je u Vás léčba účinná – a aby byla zajištěna pomoc v případě jakýchkoli nežádoucích účinků. Viz body 2 a 4.

Pokud zmeškáte návštěvu lékaře

Co nejdříve kontaktujte svého lékaře nebo zdravotnické zařízení a domluvte se na termínu další návštěvy.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se po podání přípravku Breyanzi projeví některý z následujících nežádoucích účinků, ihned informujte svého lékaře:

- horečka, zimnice nebo třes, pocit únavy, rychlý nebo npravidelný tlukot srdce, točení hlavy a dušnost – tyto projevy mohou být známkami závažného problému zvaného syndrom z uvolnění cytokinů.
- zmatenost, snížená bdělost (snížené vědomí), potíže s mluvením nebo nesrozumitelná řeč, třes, pocit úzkosti, závrať a bolest hlavy – tyto projevy mohou být příznaky stavu zvaného syndrom neurotoxicity související s imunitními efektorovými buňkami (ICANS) nebo známkami problémů s nervovým systémem,
- pocit tepla, horečka, zimnice nebo třesavka – tyto projevy mohou být známkami infekce. Infekce může být způsobena:
 - nízkými hladinami bílých krvinek, které pomáhají v boji proti infekcím, nebo
 - nízkými hladinami protilátek nazývaných „imunoglobuliny“.
- pocit velké únavy nebo slabosti a dušnost – tyto projevy mohou být známkami nízkých hladin červených krvinek (anemie),
- snadnější krvácení nebo tvorba podlitin – tyto projevy mohou být známkami nízkých hladin krevních buněk známých jako krevní destičky.

Pokud po podání přípravku Breyanzi zaznamenáte některý z výše uvedených nežádoucích účinků, ihned informujte svého lékaře, jelikož můžete potřebovat urgentní lékařské ošetření.

Další možné nežádoucí účinky

Velmi časté: mohou postihovat více než 1 z 10 osob

- potíže se spánkem
- nízký krevní tlak, který se projevuje známkami jako jsou závrať, mdloby nebo změny vidění
- kašel
- pocit na zvracení nebo zvracení
- průjem nebo zácpa
- bolest žaludku
- otoky kotníků, paží, nohou a obličeje.

Časté: mohou postihovat až 1 z 10 osob

- problémy s rovnováhou nebo chůzí
- vysoký krevní tlak, který se může projevovat velmi silnými bolestmi hlavy, pocením nebo problémy se spánkem
- změny vidění
- změny chuti
- mozková mrtvice nebo malá mozková mrtvice
- necitlivost a brnění v nohou nebo rukou
- křeče nebo epileptické záchvaty
- krevní sraženiny nebo problémy se srážením krve
- krvácení do střev
- vylučování menšího objemu moči
- reakce na infuzi - například pocit závratě, horečka a dušnost
- nízká hladina fosfátů v krvi
- nízká hladina kyslíku v krvi
- vyrážka.

Méně časté: mohou postihnout až 1 ze 100 osob

- nový typ nádorového onemocnění s původem v určitém typu bílých krvinek zvaných T-lymfocyty (sekundární malignita T-buněčného původu)
- rychlý rozpad nádorových buněk, který vede k uvolňování toxických odpadních látek do krve, jehož známkou může být tmavá moč s příznaky jako pocit na zvracení nebo bolest na straně žaludku
- těžké zánětlivé onemocnění – příznaky mohou zahrnovat horečku, vyrážku, zvětšení jater, sleziny a lymfatických uzlin
- srdeční slabost způsobující dušnost a otok kotníků
- tekutina v okolí plic
- slabost obličejových svalů
- otok mozku.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Breyanzi uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičkách a na štítku injekční lahvičky za „EXP“.

Uchovávejte zmrazené v plynné fázi kapalného dusíku ($\leq -130\text{ }^{\circ}\text{C}$).

6. Obsah balení a další informace**Co přípravek Breyanzi obsahuje**

- Léčivou látkou je lisocabtagenum maraleucelum. Jedna 4,6ml injekční lahvička obsahuje disperzi CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů (buněčná složka CD8-pozitivní nebo buněčná složka CD4-pozitivní) o síle $1,1 \times 10^6$ až 70×10^6 CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů v každé buněčné složce. Může jít až o 4 injekční lahvičky s buněčnými složkami CD8-pozitivní nebo CD4-pozitivní, v závislosti na koncentraci hluboce zmrazeného léku.
- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou Cryostor (R) CS10 (obsahuje dimethylsulfoxid neboli DMSO), chlorid sodný, natrium-glukonát, trihydrát natrium-acetátu, chlorid draselný, chlorid hořečnatý, lidský albumin, racemický tryptofan, kyselina oktanová, voda pro injekci. Viz bod 2, „Přípravek Breyanzi obsahuje sodík, draslík a dimethylsulfoxid (DMSO)“.

Tento léčivý přípravek obsahuje geneticky modifikované lidské krevní buňky.

Jak přípravek Breyanzi vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Breyanzi je buněčná infuzní disperze. Dodává se v injekčních lahvičkách s mírně neprůhlednou až neprůhlednou, bezbarvou až žlutou nebo hnědavě žlutou disperzí. Každá injekční lahvička obsahuje 4,6 ml disperze složky CD8 pozitivních buněk nebo složky CD4 pozitivních buněk.

Držitel rozhodnutí o registraci
Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Plaza 254
Blanchardstown Corporate Park 2
Dublin 15, D15 T867
Irsko

Výrobce
Celgene Distribution B.V.
Orteliuslaan 1000
3528 BD Utrecht
Nizozemsko

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <https://www.ema.europa.eu>.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Opatření, která je nutno učinit před zacházením s léčivým přípravkem nebo před jeho podáním

Přípravek Breyanzi musí být v rámci zařízení přepravován v uzavřených, nerozbitných, nepropustných nádobách.

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří zacházejí s přípravkem Breyanzi, musí přijmout vhodná opatření (používat rukavice, ochranný oděv a ochranu očí), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

Příprava před podáním

Před rozmrazením injekčních lahviček

- Ověřte totožnost pacienta a identifikační údaje pacienta uvedené na přepravním obalu.
- Přípravek Breyanzi je složen z CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů, které jsou připraveny jako samostatné buněčné složky CD8+ a CD4+; ke každé buněčné složce je k dispozici samostatný propouštěcí certifikát infuze (RfIC). V RfIC (umístěný uvnitř přepravního obalu) si přečtěte informace o počtu stříkaček, které jsou zapotřebí, a podávaném objemu buněčných složek CD8+ a CD4+ (štítky stříkaček jsou poskytovány s RfIC).
- Předem potvrďte čas infuze a přizpůsobte čas zahájení rozmrazování přípravku Breyanzi tak, aby byl k dispozici pro infuzi, až bude připraven pacient.

Poznámka: Po vyjmutí injekčních lahviček s CAR-pozitivními životaschopnými T-lymfocyty (buněčné složky CD8+ a CD4+) z mrazicí skladovací jednotky musí být rozmrazení dokončeno a buňky podány do 2 hodin.

Rozmrazení injekčních lahviček

- Ověřte totožnost pacienta a identifikační údaje pacienta uvedené na vnější krabici a propouštěcím certifikátu infuze (RfIC).

- Vyjměte krabičku s buněčnou složkou CD8+ a krabičku s buněčnou složkou CD4+ z vnější krabičky.
- Otevřete každou vnitřní krabičku a vizuálně překontrolujte případné poškození injekční lahvičky (lahviček). V případě poškození injekčních lahviček se obraťte na společnost.
- Opatrně vyjměte injekční lahvičky z krabiček, umístěte injekční lahvičky na ochrannou podložku a nechejte rozmrazit při pokojové teplotě. Všechny injekční lahvičky rozmrazujte současně. **Dbejte na to, aby buněčné složky CD8+ a CD4+ zůstaly oddělené.**

Příprava dávky

- Pro každou složku může být pro podání dávky zapotřebí i více než jedna injekční lahvička s buněčnými složkami CD8+ a CD4+ v závislosti na koncentraci CAR-pozitivních životaschopných T-lymfocytů. Pro každou injekční lahvičku s buněčnými složkami CD8+ nebo CD4+ je třeba použít samostatnou stříkačku.

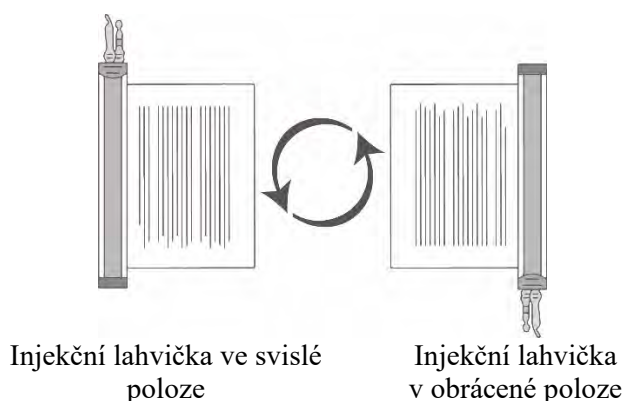
Poznámka: Natahovaný a vstříkovaný objem se může u jednotlivých složek lišit.

- Jedna 5 ml injekční lahvička obsahuje celkový extrahovatelný objem 4,6 ml buněčných složek CD8+ nebo CD4+ T-lymfocytů. Certifikát RfIC pro každou složku udává objem (ml) buněk, který má být natažen do každé stříkačky. K natažení uvedeného objemu z každé injekční lahvičky použijte vždy nejmenší potřebnou stříkačku se špičkou luer-lock (1 ml až 5 ml). Stříkačka 5ml se nemá používat pro objemy menší než 3 ml.
- **Nejdříve si připravte stříkačku (stříkačky) s buněčnou složkou CD8+.** Ověřte, že identifikační údaje pacienta uvedené na štítku stříkačky s buněčnou složkou CD8+ odpovídají identifikačním údajům pacienta uvedeným na štítku injekční lahvičky s buněčnou složkou CD8+. Před natažením požadovaného objemu do stříkačky (stříkaček) připevněte příslušné štítky s označením pro buněčnou složku CD8+ na stříkačku (stříkačky).
- Postup zopakujte pro buněčnou složku CD4+.

Poznámka: Je důležité ověřit, že objem natažený pro každou buněčnou složku odpovídá objemu uvedenému v příslušném propouštěcím certifikátu infuze (RfIC).

Natažení požadovaného objemu buněk z každé injekční lahvičky do samostatné stříkačky je třeba provádět podle následujících pokynů:

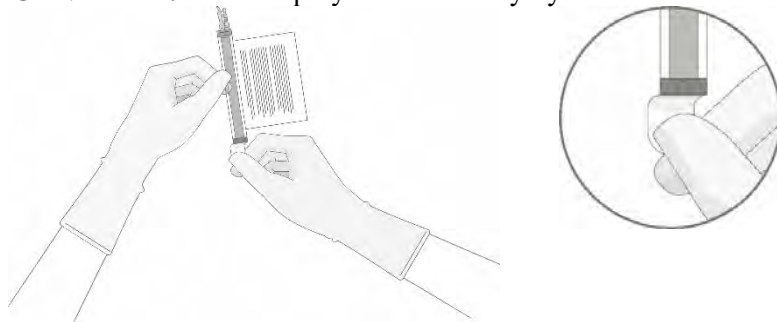
1. Rozmrazenou injekční lahvičku (lahvičky) držte ve svislé poloze a zlehka ji (je) obraťte, aby se buněčný přípravek promíchal. Objeví-li se jakékoliv shluky, pokračujte v obrácení injekční lahvičky (lahviček), dokud se shluky nerozptýlí a buňky se rovnoměrně neresuspendují.



2. Vizuálně překontrolujte případné poškození či netěsnosti rozmrazené injekční lahvičky (lahviček). Nepoužívejte, je-li injekční lahvička poškozená nebo nejsou-li shluky rozptýlené; obraťte se na společnost. Kapalina v injekčních lahvičkách má být lehce neprůhledná až neprůhledná, bezbarvá až žlutá nebo hnědožlutá.

3. Odstraňte polyaluminiovou krytku (je-li přítomna) ze spodní části injekční lahvičky a septum otřete tamponem s alkoholem. Před pokračováním nechte uschnout na vzduchu.

POZNÁMKA: Absence polyaluminiové krytky nemá vliv na sterilitu injekční lahvičky.

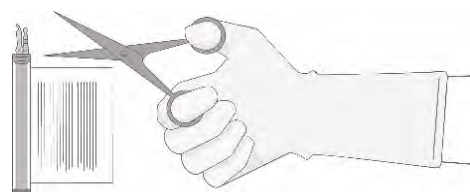


4. Injekční lahvičku (lahvičky) držte ve svislé poloze, odstříhněte zapečetění na trubičce na horní straně injekční lahvičky bezprostředně nad filtrem k otevření odvětrávacího otvoru na injekční lahvičce.

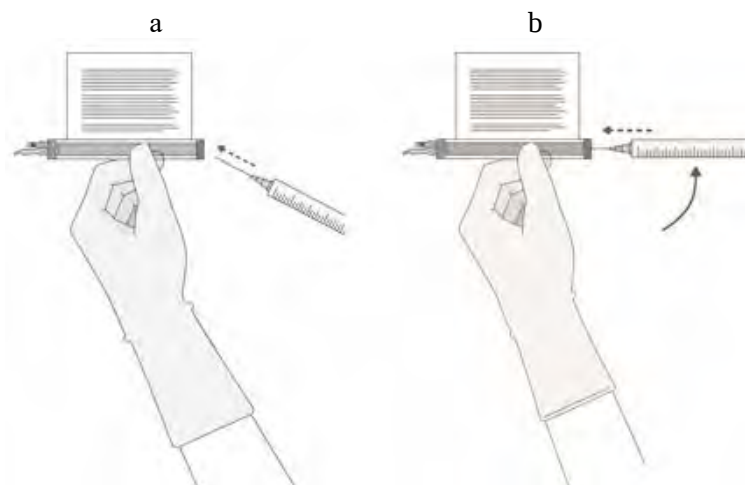
POZNÁMKA: Dávejte pozor na výběr správné trubičky s filtrem. Odstříhněte **POUZE** trubičku s filtrem.



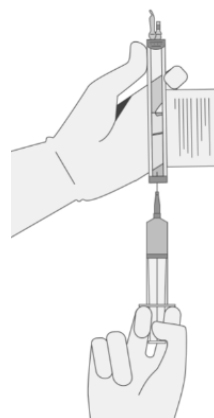
ZDE ODSTŘIHNĚTE
FILTR



5. Přidržte jehlu 20 G 1-1,5" otvorem hrotu jehly směrem od septa portu.
- a. Zasuňte jehlu do septa pod úhlem 45° – 60° za účelem propíchnutí septa portu.
 - b. Při zasunování jehly do injekční lahvičky postupně zvětšujte úhel jehly.



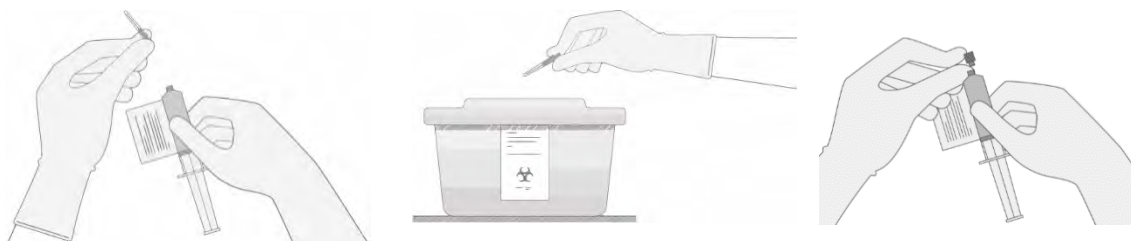
6. BEZ nasávání vzduchu do stříkačky pomalu natáhněte požadovaný objem (jak je uvedeno v propouštěcím certifikátu infuze (RfIC)).



7. Než budete pokračovat, pečlivě překontrolujte stříkačku, zda neobsahuje nečistoty. Pokud ano, obraťte se na společnost.
8. Ověřte, že objem buněčné složky CD8+/CD4+ odpovídá objemu uvedenému pro příslušnou složku v propouštěcím certifikátu infuze (RfIC).

Po ověření objemu přidržte injekční lahvičku a stříkačku ve svislé poloze a oddělte stříkačku / jehlu od injekční lahvičky.

Opatrně oddělte jehlu od stříkačky a na stříkačku nasad'te ochranný kryt.



9. Držte injekční lahvičku ve vodorovné poloze a vraťte ji do krabičky, aby se zabránilo úniku tekutiny z injekční lahvičky.
10. Nespotřebovanou část přípravku Breyanzi zlikvidujte.

Podávání

- **NEPOUŽÍVEJTE** leukodepleční filtr.
- Ujistěte se, že jsou před podáním infuze a během období zotavování k dispozici tocilizumab a pohotovostní vybavení. Ve výjimečném případě, kdy tocilizumab není dostupný kvůli nedostatku, který je zaevidován v katalogu nedostatkových léčivých přípravků Evropské agentury pro léčivé přípravky, musí být zajištěno, aby na pracovišti byly k dispozici jiné vhodné alternativy k léčbě CRS než tocilizumab.
- Potvrďte, že totožnost pacienta odpovídá identifikačním údajům pacienta na štítku stříkačky dodávaném na příslušném certifikátu RfIC.
- Po natažení přípravku Breyanzi do stříkaček přípravek podejte co nejdříve. Celková doba od vyjmutí přípravku Breyanzi z mrazicí skladovací jednotky do podání pacientovi nesmí přesáhnout 2 hodiny.
- Před a po podání buněčné složky CD8+ nebo buněčné složky CD4+ propláchněte hadičky injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
- Nejdříve podejte buněčnou složku CD8+. Celý objem buněčné složky CD8+ se podává intravenózně rychlostí infuze přibližně 0,5 ml/min přes nejbližší port nebo rozdvojkou.
- Je-li pro plnou dávku buněčné složky CD8+ zapotřebí více než jedna stříkačka, podejte objem v každé stříkačce postupně bez jakékoli prodlevy mezi podáními obsahu stříkaček (neexistuje-li klinický důvod k pozdržení dávky, např. reakce na infuzi). Po podání buněčné složky CD8+ propláchněte hadičky injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).
- Ihned po podání buněčné složky CD8+ podejte buněčnou složku CD4+ za použití stejných kroků a rychlosti infuze, jaké jsou popsány pro buněčnou složku CD8+. Po podání buněčné složky CD4+ propláchněte hadičky dostatečným množstvím injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %), aby se zajistilo pročištění hadiček a intravenózního katetru v celé délce. Doba aplikace infuze se bude lišit a obvykle bude kratší než 15 minut pro každou složku.

Opatření, která je nutno učinit v případě náhodné expozice

V případě náhodné expozice se musí dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu. Pracovní povrchy a materiály, které potenciálně byly v kontaktu s přípravkem Breyanzi, musí být dekontaminovány vhodným dezinfekčním prostředkem.

Opatření, která je nutno učinit při likvidaci léčivého přípravku

S nepoužitým léčivým přípravkem a veškerým materiálem, který byl v kontaktu s přípravkem Breyanzi (pevný a kapalný odpad), je třeba zacházet jako s potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.