

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-positivních 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 difuzním 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-positivních životaschopných T-lymfocytů v jedné nebo více injekčních lahvičkách.

Cílová dávka je 100×10^6 CAR-positivních životaschopných T-lymfocytů (s cílovým poměrem buněčné složky CD4+ k buněčné složce CD8+ 1:1) v rozmezí $44-120 \times 10^6$ CAR-positivních 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 H_1 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. Nejsou dostupné žádné údaje.

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 vhodná 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 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 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 léčení.

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). Pokud nedojde ke zlepšení do 24 hodin nebo dojde k rychlé progresi, zopakujte podávání tocilizumabu a zvyšte 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.	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.

Stupeň CRS ^a	Tocilizumab	Kortikosteroidy ^b
3. stupeň Příznaky vyžadují a reagují na agresivní intervenci.	Podle stupně 2.	Podávejte dexamethason v dávce 10 mg i.v. každých 12 hodin.
Horečka, potřeba kyslíku větší nebo rovna 40 % FiO ₂ nebo hypotenze vyžadující vysokou dávku nebo kombinaci vasopresiv nebo orgánová toxicita 3. stupně nebo transaminie 4. stupně.	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.	Podle stupně 2.	Podávejte dexamethason v dávce 20 mg i.v. každých 6 hodin.
Potřeba podpory mechanickou ventilací nebo kontinuální venovenózní hemodialýzy (<i>continuous veno-venous haemodialysis</i> , CVVHD) nebo orgánová toxicita 4. stupně (s výjimkou transaminie).	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, která může být závažná 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 překontrolovat 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 okamžitě 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) a pokyny k její léčbě

Stupeň NT ^a	Léčba kortikosteroidy a antikonvulzivy
1. stupeň	<p>Zahajte léčbu antikonvulzivy bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů.</p> <p>Pokud se objeví 72 a více hodin po infuzi, pacienta sledujte.</p> <p>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.</p>
2. stupeň	<p>Zahajte léčbu antikonvulzivy bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p>
3. stupeň	<p>Zahajte léčbu antikonvulzivy bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů.</p> <p>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.</p> <p>Pokud po 24 hodinách nedojde ke zlepšení nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, zintenzivněte léčbu přechodem na methylprednisolon (dávka a frekvence podle 2. stupně).</p> <p>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.</p>
4. stupeň	<p>Zahajte léčbu antikonvulzivy bez sedativního účinku (např. levetiracetam) k profylaxi epileptických záchvatů.</p> <p>Podávejte dexamethason v dávce 20 mg i.v. každých 6 hodin.</p> <p>Pokud po 24 hodinách nedojde ke zlepšení nebo dojde ke zhoršení neurologické toxicity, přejděte na vysokou dávku methylprednisolonu (dávka a frekvence podle 2. stupně).</p> <p>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.</p>

^a Kritéria NCI CTCAE v.4.03 pro hodnocení neurologických toxicit.

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

U pacientů léčených přípravkem Breyanzi se mohou rozvinout sekundární malignity. 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 cyklofosfamid.

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 popsané 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 %), anemie (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 %), anemie (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 popsané 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 s rozmezím dávky 44-120 × 10⁶ 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 (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10) a méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100). 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
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi časté	Neutropenie Anemie Trombocytopenie Leukopenie Lymfopenie
	Časté	Febrilní neutropenie Hypofibrinogenemie
	Méně časté	Pancytopenie
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
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

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
	Časté	Pleurální výpotek Hypoxie
	Méně časté	Plicní edém
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Průjem Zácpa Bolest břicha Zvracení
	Časté	Gastrointestinální krvácení ^f
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

^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, paranoi, somnolenci, stupor.

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

^f Třes zahrnuje esenciální třes, intenzivní 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 senzoryckou 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 LBCL, 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.

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 nespécifikovaným 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 LBCL, se objevily infekce (všech stupňů) u 38 % pacientů. Infekce 3. nebo vyššího stupně se objevily u 12 % pacientů. Infekce nespécifikovaným 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 LBCL; 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 LBCL, 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 LBCL, se cytopenie 3. nebo vyššího stupně přítomná 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 LBCL, 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 LBCL (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 na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

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: **dosud nepřidělen**

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 difuzním 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 $<$ 50×10^9 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 cyklofosfamidu 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 odpovědi, 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.

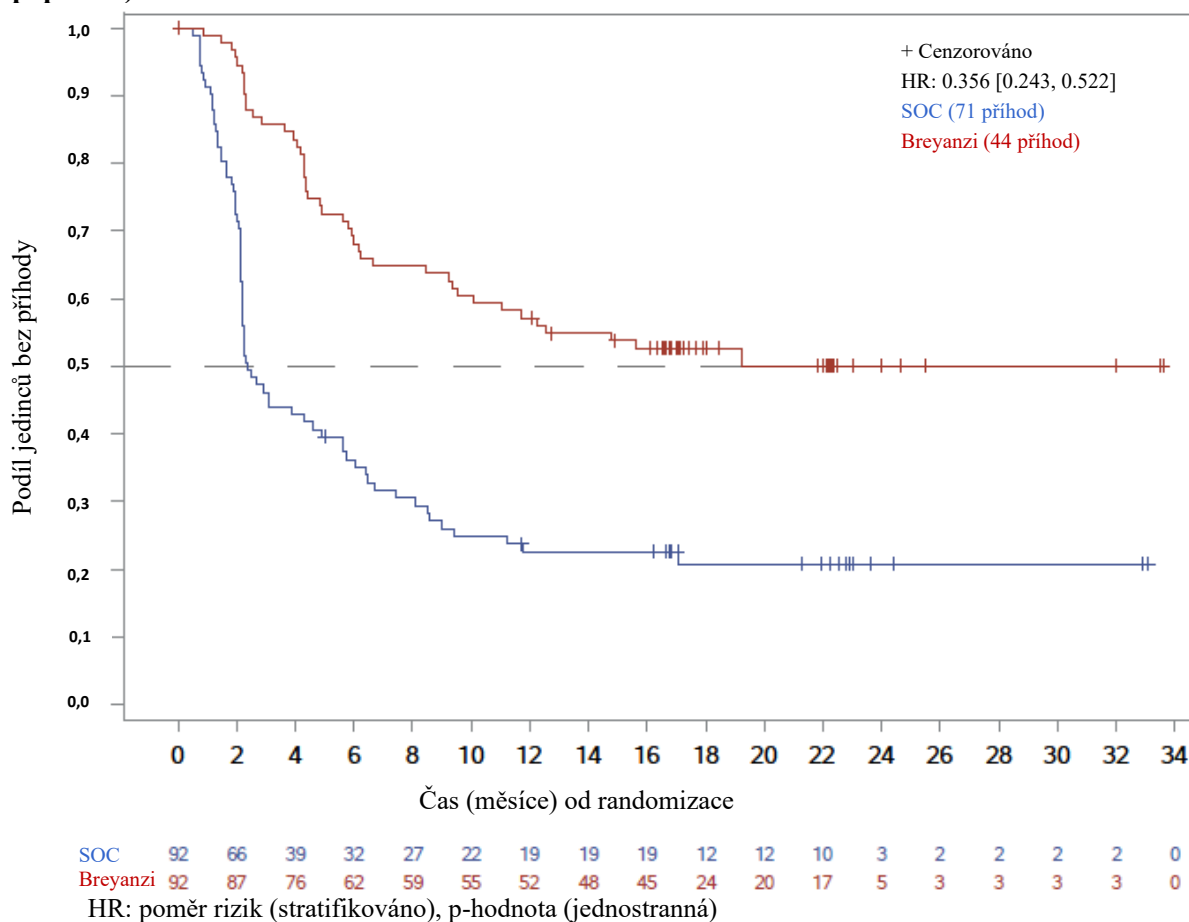
^c Na základě stratifikovaného Coxova modelu proporcionálního rizika.

^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)



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). Pacienty 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	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)
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 ^d , n (%) [95% CI]	128 (43,0) [37,3; 48,8]	115 (53,2) [46,4; 60,0]
Částečná odpověď ^d , 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 [95% CI] ^c	16,8 [8,0; NR]	20,5 [8,2; NR]
Rozmezí	0,0; 34,3+	0,0; 34,3+
DOR, je-li nejlepší odpověď^d CR^{a,b} (měsíce)	n = 128	n = 115

	Všichni podstoupivší leukoferézu (n = 298)	Soubor pro stanovení účinnosti (n = 216)
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.

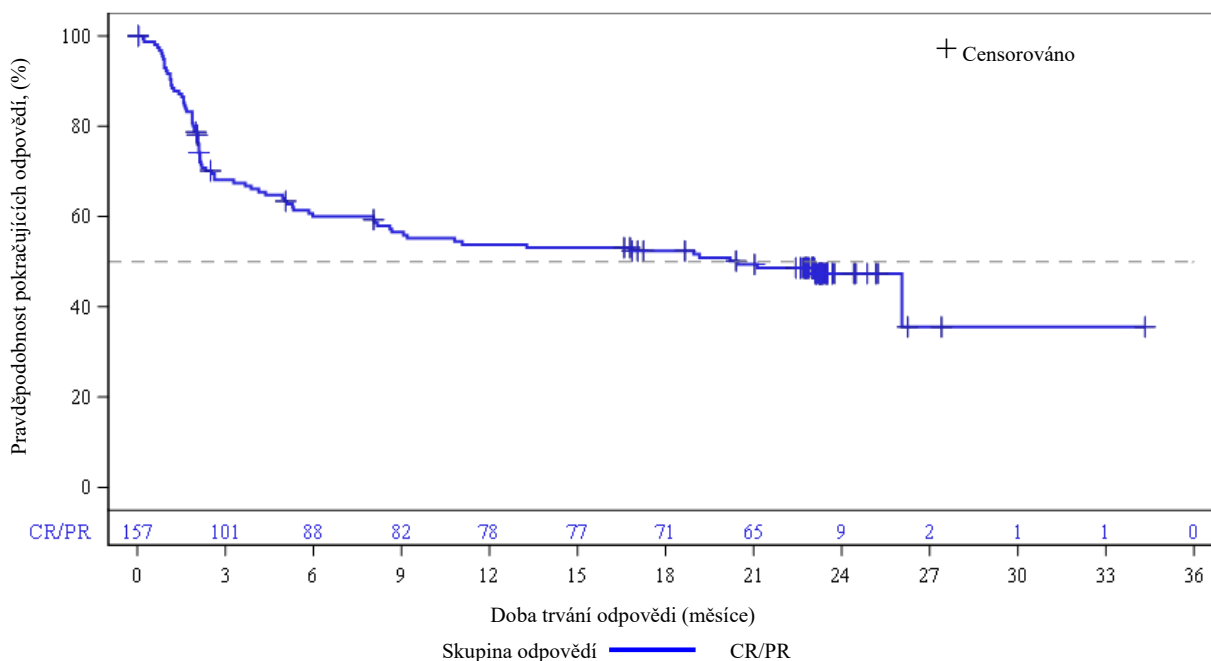
Jedenáct pacientů absolvovalo předchozí anti-CD19 terapii a výsledky v rámci účinnosti a bezpečnosti u nich byly podobné jako v celkové populaci. U všech pacientů byl CD19 exprimován před podáním infuze přípravku Breyanzi.

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 0-1, n (%)	26 (57,8)	19 (52,8)
ECOG 0-1, 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 podrobena 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 udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Breyanzi u jedné nebo více podskupin pediatrické populace u pediatrických pacientů s hmotností minimálně 6 kg 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 přečtete 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 nechte 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.

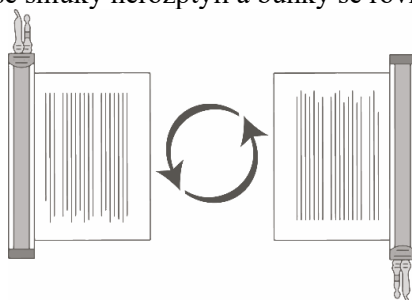
Poznámka: Natahovaný a vstříkovaný objem se může u jednotlivých složek lišit.

- 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.



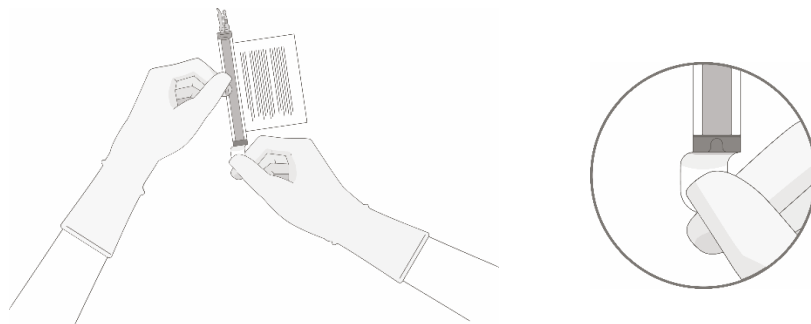
Injekční lahvička ve svislé poloze

Injekční lahvička v obrácené poloze

2. 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.

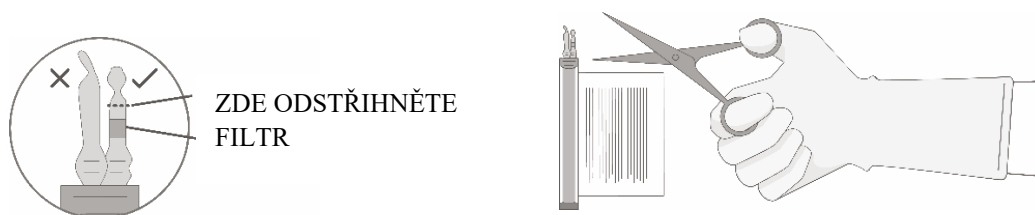
3. Odstraňte polyaluminiovou krytku (je-li přítomna) ze spodní části injekční lahvičky a septum otřete tamponem s alkoholem. Před pokračováním nechte uschnout na vzduchu.

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

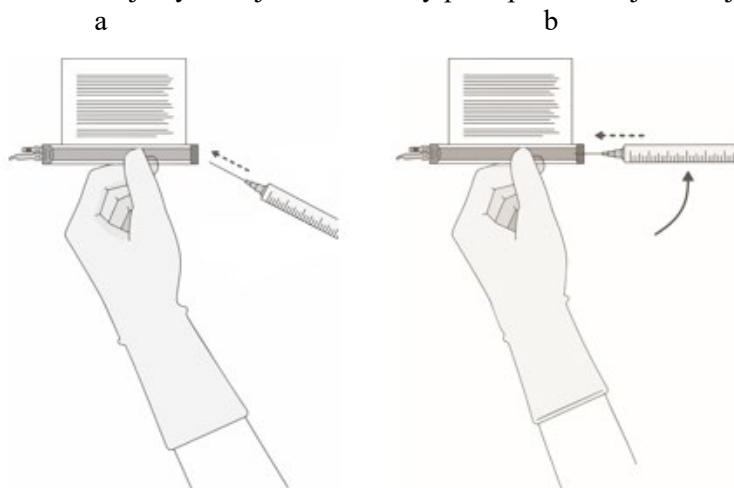


4. Injekční lahvičku (lahvičky) držte ve svislé poloze, odstříhnete zapečetění na trubičce na horní straně injekční lahvičky bezprostředně nad filtrem k otevření odvzdušňovacího otvoru na injekční lahvičce.

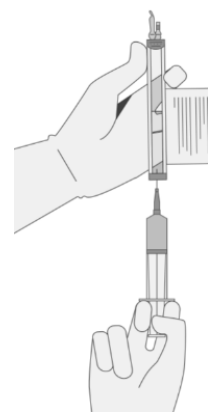
POZNÁMKA: Dávejte pozor na výběr správné trubičky s filtrem. Odstříhnete POUZE trubičku s filtrem.



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



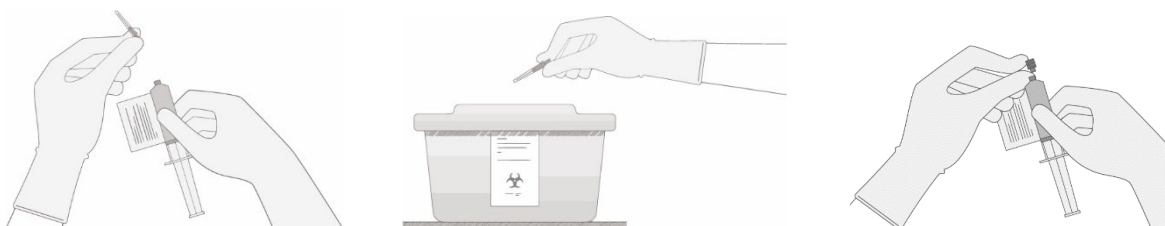
6. BEZ nasávání vzduchu do stříkačky pomalu natáhněte požadovaný objem (jak je uvedeno v propouštěcím certifikátu infuze (RfIC)).



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 přidrže 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. Nespotrebovanou 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 rozdvojku.
- 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

09/2023

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