

**עלון לצרכן לפי תקנות הרוקחים (תכשירים) התשמ"ו - 1986** התרופה משווקת על פי מדרשם הרופא בלבד

## בריאנזי

**תרחיף לעירוי תוך-וריד**

**חומר פעיל**

ליסובקטג'ין מרלאוסל (lisocabtagene maraleucl)
10<sup>6</sup> × 1.1-70 תאי T חיוביים
לקולטן לאנטיגן כימרי [CAR] למ"ל / 10<sup>6</sup> × 1.1-70 תאי T חיוביים
חיוביים לקולטן לאנטיגן כימרי [CAR] למ"ל (מרכיב תאי CD8+ ומרכיב תאי CD4+)

חומרים בלתי פעילים
ואלרגניים
בתכשיר:
ראה פרק 2 סעיף "מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה"
ופרק 6 "מידע נוסף".

**קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה**.
עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח.
עלולף זר נגרמה עבורך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מצבם הרפואי דומה.

<b>כרטיס למטופל</b>
בנוסף לעלון, לתכשיר בריאנזי קיים כרטיס למטופל.
כרטיס זה מכיל מידע בטיחותי חשוב, שעליך לדעת, לפני התחלת הטיפול ובמהלך הטיפול בבריאנזי ולפעול על פיו. יש לעיין בכרטיס למטופל ובעלון לצרכן בטרם תחילת השימוש בתכשיר. יש לשמור את הכרטיס לעיון נוסף במידת הצורך.

### 1. למה מיועדת התרופה?

• בריאנזי מיועדת לטיפול במבוגרים עם לימפומה של תאי B גדולים (Large B-Cell Lymphoma (LBCL)), כולל לימפומה מפושטת של תאי B גדולים (Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL)), ללא סיווג אחר (כולל לימפומה מפושטת של תאי B גדולים המתפתחת מלימפומה אינדולטנית), לימפומה של תאי B בדרגה גבוהה (High Grade B-Cell Lymphoma (HGBCL)), לימפומה מיצרית ראשונית של תאי B גדולים (Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma (PMBCL)) בדרגה 3B (Follicular Lymphoma Grade 3B (FL3B)) שיש להם:

- מחלה עמידה בפני כימו-אימונותרפיה קו ראשון או הישנות בתוך 12 חודשים
- כימו-אימונותרפיה קו ראשון; או
- מחלה עמידה בפני כימו-אימונותרפיה קו ראשון או הישנות אחרי כימו-אימונותרפיה קו ראשון ושאינם מתאימים להשתלת מח עצם עקב מחלות נלוות או גיל.

• בריאנזי מיועדת לטיפול במבוגרים עם לימפומה מפושטת של תאי B גדולים (DLBCL), לימפומה מיצרית ראשונית של תאי B גדולים (PMBCL) ולימפומה זקיקית בדרגה 3B (FL3B), נשנית או עמידה, לאחר שקיבלו שני קווי טיפול סיסטמיים או יותר.

• בריאנזי מיועדת לטיפול במבוגרים עם לימפומה זקיקית (Follicular Lymphoma) נשנית או עמידה, לאחר שקיבלו שני קווי טיפול סיסטמיים או יותר.

• בריאנזי מיועדת לטיפול במבוגרים עם לימפומה של תאי המעטפת (Mantle Cell Lymphoma) נשנית או עמידה, לאחר שקיבלו שני קווי טיפול סיסטמיים או יותר, כולל טיפול עם מעכב טירוזין קינאז ברוטון (Bruton's tyrosine kinase (BTK)).

**קבוצה תרופוטיית:** תרופות אנטי סרטניות אחרות.

בריאנזי מכילה את החומר הפעיל ליסובקטג'ין מרלאוסל (lisocabtagene maraleucl), סוג של טיפול המכונה "טיפול פעיל שעברו שינוי גנטי".

בריאנזי מיוצרת מתאי הדם הלבנים העצמיים (תאים שלך). התהליך כולל סינון של הדם - הפרדת תאי הדם הלבנים ושליחתם למעבדה לצורך ביצוע שינוי בהם לייצור בריאנזי.

**ניצד פועלת בריאנזי**

• התאים בבריאנזי עברו שינוי גנטי לצורך זיהוי תאי הלימפומה בגוף שלך.
• כאשר תאים אלה מוחזרים לדם שלך, הם יכולים לזהות ולתקוף את תאי הלימפומה.

### 2. לפני השימוש בתרופה

**אין להשתמש בתרופה אם:**

- אתה רגיש (אלרגי) לחומר הפעיל או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה תרופה זו (ראה פרק 6). אם אתה חושב שאתה עלול להיות אלרגי, פנה לרופא ליעוץ.
- אתה לא יכול לקבל טיפול המכונה כימותרפיה להפחתת לימפוציטים, אשר מפחית את המספר של תאי הדם הלבנים בדם שלך (ראה גם פרק 3 "ניצד תשתמש בתרופה").

**אהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה**

**לפני הטיפול בבריאנזי, ספר לרופא אם:**

- אתה סובל מבעיות כלשהן בריאות או בלב
- יש לך לחץ דם נמוך
- אתה סובל מזהום או ממצבי דלקת אחרים. הזיהום יטופל לפני שתקבל בריאנזי
- עברת השתלת תאי גזע מאדם אחר במהלך 4 החודשים האחרונים – התאים המושתלים יכולים לתקוף את גופך (מחלת השתל נגד המאסכן), תוך גרימת תסמינים כגון פריחה, בחילות, הקאות, לשלשול וצואה מדימת
- אתה מבחין בהחמרה בתסמיני הסרטן. תסמינים אלה כוללים חום, תחושת חולשה, היענות לילה, ירידה תפאומית במשקל
- סבלת מזהום הפפטיטיס (דלקת כבד נגיפית) B או C, או בנגיף הכשל החיסוני האנושי (HIV)
- קיבלת חיסון במהלך 6 השבועות האחרונים אם שאתה מתכנן לקבל חיסון במהלך החודשים הקרובים. למידע נוסף ראה "**חיסונים חיים**" בהמשך.

אם אתה חושב שאחד מהמקרים מעלה רלוונטי לגביך (או שאינך בטוח), דבר עם הרופא לפני שאתה מקבל בריאנזי.

חולים אשר טופלו בבריאנזי עלולים לפתח סוגים חדשים של סרטן. דווחו מקרים של מטופלים שפיתחו סרטן משקמוךו בסוג של תאי דם לבנים הנקראים תאי T, לאחר שקיבלו טיפול בבריאנזי ובתרופות דומות. דבר עם הרופא אם אתה חווה פריחות חדשה בבלוטות (קשרי לימפה) או שינויים בעור כגון פריחות חדשות או גושים.

**ילדים ומתבגרים**

בריאנזי מיועדת לילדים ולמתבגרים מתחת לגיל 18. לא קיים מידע לגבי בטיחות ויעילות השימוש בתרופה בילדים ומתבגרים.

**בדיקות ומעקב**

**בטרם תקבל בריאנזי, הרופא:**

- יבצע בדיקת ריאות, לב ולחץ דם.
- יבחן לסימני זיהום – כל זיהום יטופל בטרם תקבל בריאנזי.
- יבחן לסימני מחלת השתל נגד המאסכן, אשר עלולה להופיע לאחר השתלת תאי גזע מאדם אחר.
- יבצע בדיקות דם לרמת חומצה אורית ולרמת תאי הסרטן בדם. ממצאים אלה יראו אם אתה צפוי לפתח הפרעה המכונה תסמונת תנס הגידול. ייתכן שתקבל תרופות כדי לסייע במניעת הפרעה.
- יבדוק אם הסרטן מחמיר.
- יבדוק אם יש לך זיהום הפפטיטיס (דלקת כבד נגיפית) B ו-Cי HIV.

**לאחר קבלת בריאנזי**

- אם תפתח תופעות לוואי חמורות מסוימות, עליך לדווח לרופא או לאחות מייד, מאחר שיתכן כי תזדקק לטיפול בהן. ראה פרק 4 תחת "תופעות לוואי חמורות".
- הרופא יבדוק את ספירות הדם באופן סדיר, מאחר שמספר תאי הדם עלול לרדת.
- עליך להישאר קרוב למרכז הרפואי שבו קיבלת בריאנזי במשך לפחות 4 שבועות. ראה פרקים 3 ו-4.
- אין לתרום דם, איברים, רקמות או תאים להשתלה.

תתבקש להירשם למאגר איסוף נתונים למשך לפחות 15 שנים במטרה להגיע להבנה טובה יותר של ההשפעות ארוכות הטווח של בריאנזי.

**אינטראקציות/תגובות בין תרופותיו**

**אם אתה לוקח או לא לקחת לאחרונה תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.**

ראה פרק 3 למידע על התרופות שתקבל טרם קבלת בריאנזי.

**תרופות המשפיעות על מערכת החיסון**

טרם קבלת בריאנזי, דווח לרופא או לאחות אם אתה נוטל תרופות כלשהן המחלישות את מערכת החיסון, כגון:

- קורטיקוסטרואידים.

הסיבה לכך היא שתרופות אלו עלולות להפחית את ההשפעה של בריאנזי.

**תרופות אחרות לטיפול בסרטן**

תרופות אנטי-סרטניות מסוימות עלולות להפחית את ההשפעה של בריאנזי. הרופא ישקול האם אתה זקוק לטיפולים נוספים בסרטן.

**חיסונים חיים**

אין לקבל חיסונים מסוימים המכונים חיסונים חיים:

- במהלך 6 השבועות הקודמים לקבלת מחזור כימותרפיה קצר (מכונה כימותרפיה להפחתת לימפוציטים) על מנת להכין את הגוף לבריאנזי.
- במהלך הטיפול בבריאנזי.
- לאחר הטיפול, במהלך ההתאוששות של מערכת החיסון.

שוחח עם הרופא אם אתה צריך לקבל חיסונים.

**היריון, הנקה ופוריות**

אם את בהריון או מניקה, חושבת שאת עשויה להיות בהריון או מתכננת להרות, התייעצי עם הרופא טרם קבלת תרופה זו או כימותרפיה להפחתת לימפוציטים. ההשפעות של בריאנזי על נשים הרות או מניקות אינן ידועות, והיא עלולה להזיק לעובר או לתינוק הנוק.

- אם את בהריון או חושבת שאת עשויה להיות בהריון לאחר הטיפול בבריאנזי, שוחחי עם הרופא מייד.
- תעברי בדיקת היריון טרם תחילת הטיפול. בריאנזי ניתנת רק אם התוצאה של בדיקת היריון תראה שאת לא בהריון.
- שוחחי עם הרופא על הצורך באמצעי מניעה.
- שוחחי עם הרופא על היריון אם קיבלת בריאנזי.

הרופא ישקול בדיקת רמות אימונוגלובולינים ותאי B בניתוקות של אימהות שטופלו בבריאנזי.

**נהיגה ושימוש במכוונת**

אם את לנהוג, להשתמש במכוונת או להשתתף בפעילויות הדורשות ממשך ערנות במשך לפחות 8 שבועות לאחר הטיפול. בריאנזי עלולה לגרום לישנוניות, להפחתת הערנות, לבלבול ולפרקוסים (התקפים).

**מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של התרופה**

**בריאנזי מכילה נתרן, אשלגן ודימתיול סולפוקסיד (DMSO)**
תרופה זו מכילה עד 12.5 מ"ג נתרן (המרכיב העיקרי במלח בישול/שולחן) לבלקבוקון. כמות זו שוות ערך ל-0.6% מצריכת הנתרן היומית המרבית המומלצת למבוגר. ייתכן כי ייתנו עד 8 כבוקוקונים של תרופה זו במנה, אשר בסה"כ מכילים 100 מ"ג נתרן או 5% מצריכת הנתרן היומית המרבית המומלצת למבוגר.

תרופה זו מכילה עד 0.2 מילימול (או 6.5 מ"ג) אשלגן במנה. הרופא יתחשב בתכולת אשלגן של תפקוד הכליות שלך לקוי או אם אתה מקפיד על תזונה בעלת תכולת אשלגן מבוקרת.

תרופה זו מכילה גם דימתיול סולפוקסיד, העלול לגרום לתגובות רגישות יתר חמורות.

### 3. כיצד תשתמש בתרופה?

יש להשתמש בתכשיר תמיד בהתאם להוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח בנוגע למינון ואופן הטיפול בתכשיר. המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד.

**כרטיס למטופל**

• הרופא ייתן לך כרטיס למטופל. עליך לקרוא אותו בעיון ולפעול לפי ההוראות הניתנות בו.

• עליך להראות תמיד את הכרטיס למטופל לרופא או לאחות בעת ביקור אצלם או אם אתה מגיע לבית חולים.

**איסוף דם לייצור בריאנזי מתאי הדם הלבנים שלך**
בריאנזי מיוצרת מתאי הדם הלבנים העצמיים שלך.

• הרופא ייקח ממך דם באמצעות חדררת צינורית (צנרת) לוריד. חלק מתאי הדם הלבנים שלך יופרדו מן הדם. יתר הדם יחזר לגוף שלך. התהליך מכונה "ליקופרזיס" והוא עשוי להימשך 3 עד 6 שעות. ייתכן כי יהיה צורך לחזור על התליך זה.

• לאחר מכן, תאי הדם הלבנים שלך יישלחו לצורך ייצור בריאנזי.

**תרופות נוספות שתקבל טרם קבלת בריאנזי**

- מספר ימים טרם קבלת בריאנזי, תקבל מחזור כימותרפיה קצר. טיפול זה מיועד לסלק את תאי הדם הלבנים הקיימים שלך.
- זמן קצר טרם קבלת בריאנזי, תקבל פרצטמול ותרופה אנטי-היסטימינית. הדבר מיועד להפחתת הסיכון לתגובות לעירוי ולחום.

**כיכד ניתנת בריאנזי**

הרופא יודיא כי בריאנזי הוכנה מהדם שלך על ידי יידוא כי פרטי זיהוי המטופל על תוניות התרופה ותואמים לפרטים שלך.

בריאנזי ניתנת בעירוי (אינפוזיה) לוריד דרך צינורית.

• תקבל עירויים של תאים חיוביים CD8-, ומייד לאחר מכן עירויים של תאים חיוביים CD4-. משך זמן העירוי ישתנה, אך בדרך כלל יהיה פחות מ-15 דקות עבור כל אחד משני סוגי התאים.

**לאחר מתן בריאנזי**

- עליך להשוות קרוב למרכז הרפואי שבו קיבלת בריאנזי במשך לפחות 4 שבועות. במהלך השבוע הראשון לאחר הטיפול, תעבור ניטור במרכז הרפואי פעמיים עד 3 פעמים כדי שהרופא יוכל לוודא שהטיפול פועל ולעזור לך בהתמודדות עם כל תופעות הלוואי. ראה פרקים 2 ו-4.

**אם החמצת ביקור**

התקשר לרופא או למרכז הרפואי בהקדם האפשרי על מנת לקבוע ביקור אחר.

יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא.

**אין ליטול תרופות בחושך| בדיקת תונויות והמנה בכל פעם שאתה לוקח תרופה. הרכב משקפיים אם אתה זקוק להם.**

**אם יש לך שאלות נוספות בנוגע לשימוש בתרופה, היוועץ ברופא או ברוקח.**

**4. תופעות לוואי**

כמו בכל תרופה, השימוש בבריאנזי עלול לגרום לתופעות לוואי בחלק מהמשתמשים. אל תיבהל למקרא רשימת תופעות הלוואי. ייתכן שלא תסבול מאף אחת מהן.

**תופעות לוואי חמורות**

דווח לרופא מייד אם תפתח אחת מתופעות הלוואי הבאות לאחר קבלת בריאנזי:
חום, צמרמורת או רעד, תחושת עייפות, קצב לב מהיר או בלתי סדיר, תחושת סחרור וקוצר נשימה – אלה עלולים להיות סימנים של בעיה רצינית המכונה תסמונת שחרור ציטוקינים.

• בלבול, ירידה בערנות (ירידה ברמת ההכרה), קושי בדיבור או דיבור לא ברור, רעד, תחושת חדרה, תחושת שחרחורת וכאב ראש – אלה עלולים להיות תסמינים של רעילות נוירולוגית

(immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS))

או סימנים של בעיות במערכת העצבים.

תחושת חום, חום, מצמרורת או רעד – אלה עלולים להיות סימני זיהום. הזיהומים עלולים להיגרם על ידי:

• רמות נמוכות של תאי דם לבנים המסייעים להילחם בזיהומים, או רמות נמוכות של נוגדנים המכונים אימונוגלובולינים

• ראייה מטושטשת, אובדן ראייה או ראייה כפולה, קושי בדיבור, חולשה או תנועה מגושמת של הזרוע או הרגל, שינוי באופן ההליכה או בעיות בשיווי המשקל, שינויים באישינוי, שינויים בחשיבה, בזיכרון או בהתמצאות המובילים לבלבול. כל אלו עלולים להיות תסמינים של מצב מוחי רציני ושעלול להיות קטלני הנקרא ליקואנצפלופתיה רב-מוקדית מתקדמת (progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)).

• רמות אלו עלולות להתחיל מספר חודשים לאחר סיום הטיפול והם בדרך כלל מתפתחים לאט ובהדרגה במשך שבועות או חודשים. חשוב שגם קרובי משפחתך או המטפלים שלך יהיו מודעים לתסמינים אלו, מאחר שהם עשויים להבחין בתסמינים שאינך מודע אליהם.

• תחושת עייפות קיצונית, חולשה וקוצר נשימה – אלה עלולים להיות סימנים של רמות נמוכות של תאי דם אדומים (אמניה).

• דימום או היווצרות שפי דם (חבורות) ביתר קלות – אלה עלולים להיות סימנים של רמות נמוכות של תאי דם הידועים כטסיות.

**דווח לרופא מייד אם תפתח אחת מתופעות הלוואי שלעיל לאחר קבלת בריאנזי, מאחר שיתכן כי אתה זקוק לטיפול רפואי דחוף.**

**תופעות לוואי נוספות**

**תופעות לוואי שכיחות מאוד (very common) - תופעות שמופיעות ביותר ממשתמש אחד מתוך עשרה:**

- קושי בשינה
- לחץ דם נמוך
- לרבות סימנים כגון שחרחורת, עילפון או שינוי בריאה
- שיעול
- בחילות או הקאות
- שלשול או עצירות
- כאב בטן
- פגיעות בקרסוליים, בידיים, ברגליים ובפנים
- פריחה.

## תופעות לוואי שכיחות (common) - תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 100:

- בעיות בשיווי משקל או בהליכה
- לחץ דם גבוה העלול לכלול סימנים של כאבי ראש חמורים מאוד, הזעה או הפרעות שינה
- שינויים בראייה
- שינויים בחוש הטעם
- חוסר תחושה ועקצוצים בכפות הרגלים או בכפות הידיים
- קרישי דם או בעיות בקרישת דם
- דימום במערכת העיכול
- ירידה בתפוקת השתן
- תגובות לעירוי – כגון תחושת סחרחורת, חום וקוצר נשימה
- רמות נמוכות של פוספטים בדם
- רמות נמוכות של חמצן בדם.

## תופעות לוואי שאינן שכיחות (uncommon) - תופעות שמופיעות ב-10-1 משתמשים מתוך 1000:

- סוג חדש של סרטן שמקורו בתאי דם לבנים הנקראים תאי T (ממאירות שניונית ממקור תאי T)
- פירוק מהיר של תאי הסרטן, המוביל לשחרור של תוצרי פסולת רעילים לזרם הדם – הסימן עלול להיות שתן כהה עם תסמינים של בחילות או כאב בצד הבטן
- מצב דלקתי חמור – תסמינים עלולים לכלול חום, פריחה, כבד, טחול ובלוטות ילימפה מוגדלים
- חולשה של הלב הגורמת לקוצר נשימה ולנפוחות בקרסוליים
- נזל סביב הריאות
- שבץ מוחי או אירועים מוחיים קלים
- עוויתות או פרכוסים (התקפים)
- חולשה בשרירי הפנים, מיתרי הקול או חולשה בגוף
- נפיחות במוח.

## אם הופיעה תופעת לוואי, אם אחת מתופעות הלוואי מחמירה או כאשר אתה סובל מתופעת לוואי שלא צוינה בעלון, עליך להתייעץ עם הרופא.

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול תרופתי" שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות ([www.health.gov.il](http://www.health.gov.il)) המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי, או על ידי כניסה לקישור <https://sideeffects.health.gov.il>

## 5. כיצד לאחסן את התרופה?

מנע הרעלה! התרופה זו וכל תרופה אחרת יש לשמור במקום סגור מחוץ להישג ידם וטווח ראייתם של ילדים ו/או תינוקות ועל ידי כך תמנע הרעלה. אין לגרום להקאה ללא הוראה מפורשת מרופא.

אין להשתמש בתרופה אחרי תאריך התפוגה (EXP) המופיע על גבי תוויות הבקבוקונים ואריזות הקרטון. תאריך התפוגה מתייחס ליום האחרון של אותו חודש.

**תנאי אחסון:** יש לאחסן במצב קפוא בפאזת האדים של חנקן נוזלי ( $\geq -130^{\circ}\text{C}$ ). יש להשתמש בתרופה מייד לאחר הפשרתה.

לאחר הפשרה, ניתן להשתמש בתרופה עד שתיים בטמפרטורת חדר ( $15^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ ). אין להקפיא מחדש.

## 6. מידע נוסף

### נוסף על המרכיב הפעיל, התרופה מכילה גם:

Cryosstor CS10 (contains 10% dimethyl sulfoxide (DMSO)), plasma protein (human albumin), sodium chloride, sodium gluconate, sodium acetate trihydrate, potassium chloride, magnesium chloride, N-acetyl-DL-tryptophan, caprylic acid, water for injection.

### כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה:

בריאנזי היא תרופת תאי לעירוי. היא מסופקת בבקבוקונים המכילים תרחיף מעט עכור עד עכור, חסר צבע עד צהוב, או חום-צהבהב.

כל בקבוקון בנפח 4.6 מ"ל מכיל תרחיף של תאי T חיוניים חיוביים ל-CAR (מרכיב התאים החיוביים ל-CD8 או מרכיב התאים החיוביים ל-CD4) בריכוז של  $10^6 \times 1.1$  עד  $10^6 \times 70$  תאי T חיוניים חיוביים ל-CAR מ"ל עבור כל מרכיב תאי. ייתכנו עד 4 בקבוקונים של כל אחד ממרכיבי התאים החיוביים ל-CD8 או החיוביים ל-CD4, בהתאם לריכוז התרופה שעברה שימור בהקפאה.

**בעל הרישום וכתובתו:** בריסטול-מייירס סקוויב (ישראל) בע"מ, רח' אהרון ברט 18 ת.ד 3361, קריית אריה, פתח תקווה 4951448.

### היצרן וכתובתו:

Bristol-Myers Squibb Ltd, Route 206 & Province Line Road, Princeton, New Jersey 08543, USA

### נערך בדצמבר 2025

מספר רישום התרופה בפנקס התרופות הממלכתי במשרד הבריאות: 179-13-38093

לשם הפשטות ולהקלת הקריאה עלון זה נוסח בלשון זכר. על אף זאת, התרופה מיועדת לבני שני המינים.

**המידע שלהלן מיועד לאנשי צוות רפואי בלבד:**

المعلومات التالية مخصصة لأفراد الطاقم الطبي فقط:

**The following information is intended for healthcare professionals only:**

**Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product**

Breyanzi must be transported within the treatment centre in closed, break-proof, leak-proof containers.

This medicinal product contains human blood cells. Healthcare professionals handling Breyanzi should take appropriate precautions (wearing gloves, protective clothing and eye protection) to avoid potential transmission of infectious diseases.

**Preparation prior to administration**

**Before thawing the vials**

- Confirm the patient's identity with the patient identifiers on the shipper.
- Breyanzi is composed of CAR-positive viable T-cells formulated as separate CD8+ and CD4+ cell components; there is a separate release for infusion certificate (RfIC) for each cell component. Read the RfIC (affixed inside the shipper) for information on the number of syringes you will need and the volume to be administered of the CD8+ and CD4+ cell components (syringe labels are provided with the RfIC).
- Confirm the infusion time in advance and adjust the start time of Breyanzi thaw such that it will be available for infusion when the patient is ready.

**Note:** Once the vials of CAR-positive viable T-cells (CD8+ and CD4+ cell components) are removed from frozen storage, the thaw must be carried to completion and the cells administered within 2 hours.

**Thawing the vials**

- Confirm the patient's identity with the patient identifiers on the outer carton and the release for infusion certificate (RfIC).
- Remove the CD8+ cell component carton and CD4+ cell component carton from the outer carton.
- Open each inner carton and visually inspect the vial(s) for damage. If the vials are damaged, contact the company.
- Carefully remove the vials from the cartons, place vials on a protective barrier pad, and thaw at room temperature. Thaw all vials at the same time. **Take care to keep the CD8+ and CD4+ cell components separate.**

**Dose preparation**

- Based on the concentration of CAR-positive viable T-cells for each component, more than one vial of each of the CD8+ and CD4+ cell components may be required to complete a dose. A separate syringe should be prepared for each CD8+ or CD4+ cell component vial received.

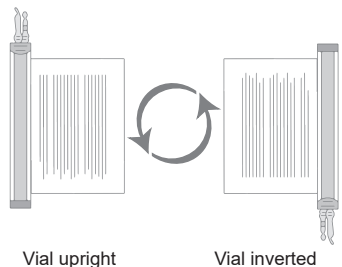
**Note:** The volume to be drawn up and infused may differ for each component.

- Each 5 mL vial contains a total extractable volume of 4.6 mL of CD8+ or CD4+ cell component T-cells. The RFI Certificate for each component indicates the volume (mL) of cells to be drawn up into each syringe. Use the smallest Luer-lock tip syringe necessary (1 mL to 5 mL) to draw up the specified volume from each vial. A 5 mL syringe should not be used for volumes less than 3 mL.
- **Prepare the syringe(s) of the CD8+ cell component first.** Confirm that the patient identifiers on the CD8+ cell component syringe label match the patient identifiers on the CD8+ cell component vial label. Affix the CD8+ cell component syringe labels to the syringe(s) prior to pulling the required volume into the syringe(s).
- Repeat the process for the CD4+ cell component.

**Note:** It is important to confirm that the volume drawn up for each cell component matches the volume specified in the respective release for infusion certificate (RfIC).

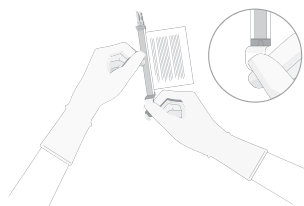
Withdrawal of the required volume of cells from each vial into a separate syringe should be carried out using the following instructions:

1. Hold the thawed vial(s) upright and gently invert the vial(s) to mix the cell product. If any clumping is apparent, continue to invert the vial(s) until clumps have dispersed and cells appear to be evenly resuspended.



2. Visually inspect the thawed vial(s) for damage or leaks. Do not use if the vial is damaged or if the clumps do not disperse; contact the company. The liquid in the vials should be slightly opaque to opaque, colourless to yellow, or brownish-yellow.
3. Remove the polyaluminium cover (if present) from the bottom of the vial and swab the septum with an alcohol wipe. Allow to air dry before proceeding.

**NOTE:** The absence of the polyaluminium cover does not impact the sterility of the vial.

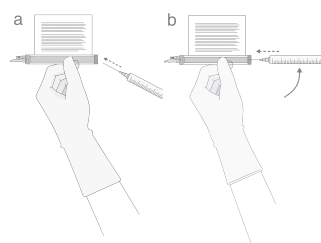


4. Keeping the vial(s) upright, cut the seal on the tubing line on the top of the vial immediately above the filter to open the air vent on the vial.

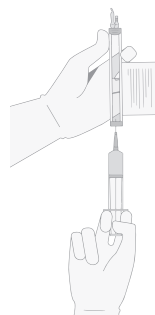
**NOTE:** Be careful to select the correct tubing line with the filter. Cut ONLY the tubing with a filter.



5. Hold a 20 gauge, 1–1 ½ inch needle, with the opening of the needle tip away from the retrieval port septum.
  - a. Insert the needle into the septum at a 45 °–60 ° angle to puncture the retrieval port septum.
  - b. Increase the angle of the needle gradually as the needle enters the vial.



6. WITHOUT drawing air into the syringe, slowly withdraw the target volume (as specified in the release for infusion certificate [RfIC]).



7. Carefully inspect the syringe for signs of debris prior to proceeding. If there is debris, contact the company.

8. Verify that the volume of CD8+/CD4+ cell component matches the volume specified for the relevant component in the release for infusion certificate (RfIC).

Once the volume is verified, shift the vial and syringe to a horizontal position, and remove the syringe/needle from the vial.

Carefully detach the needle from the syringe and cap the syringe.



9. Continue to keep the vial horizontal and return it to the carton to avoid leaking from the vial.

10. Dispose of any unused portion of Breyanzi.

**Administration**

- **Do NOT** use a leukodepleting filter.
- Ensure tocilizumab and emergency equipment are available prior to infusion and during the recovery period. In the exceptional case where tocilizumab is not available, ensure that suitable alternative measures to treat CRS instead of tocilizumab are available on-site.
- Confirm the patient's identity matches the patient identifiers on the syringe label supplied on the respective RFI certificate.
- Once Breyanzi has been drawn into syringes, proceed with administration as soon as possible. The total time from removal of Breyanzi from frozen storage to patient administration should not exceed 2 hours.
- Use intravenous sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection to flush all the infusion tubing prior to and after each CD8+ or CD4+ cell component administration.
- Administer the CD8+ cell component first. The entire volume of the CD8+ cell component is administered intravenously at an infusion rate of approximately 0.5 mL/minute, using the closest port or Y-arm (piggyback).
- If more than one syringe is required for a full dose of the CD8+ cell component, administer the volume in each syringe consecutively without any time between administering the contents of the syringes (unless there is a clinical reason to hold the dose, e.g. infusion reaction). After the CD8+ cell component has been administered, flush the tubing with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection.
- Administer the CD4+ cell component immediately after administration of the CD8+ cell component is complete, using the same steps and infusion rate described for the CD8+ cell component. Following administration of the CD4+ cell component, flush the tubing with sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution for injection, using enough flush to clear the tubing and the length of the IV catheter. The time for infusion will vary and will usually be less than 15 minutes for each component.

**Measures to take in case of accidental exposure**

In case of accidental exposure local guidelines on handling of human derived materials must be followed. Work surfaces and materials which have potentially been in contact with Breyanzi must be decontaminated with appropriate disinfectant.

**Precautions to be taken for the disposal of the medicinal product**

Unused medicinal product and all material that has been in contact with Breyanzi (solid and liquid waste) should be handled and disposed of as potentially infectious waste in accordance with local guidelines on handling human-derived material.