

**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

Ebvallo  $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$  buněk/ml injekční disperze

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

### 2.1 Obecný popis

Ebvallo (tabelekleucel) je allogenní imunoterapie specifickými T buňkami proti viru Epsteina-Barrové (EBV), která je zacílena a eliminuje EBV pozitivní buňky vymezené restrikcí HLA (human leukocyte antigen). Tabelekleucel se vyrábí z T buněk získaných od lidských dárců. Každá šarže přípravku Ebvallo se testuje na specifitu lýzy EBV<sup>+</sup> cílů, HLA-restrikci specifické lýzy a verifikaci nízké aloreaktivity. Pro každého pacienta je na základě vhodné HLA restrikce vybrána šarže přípravku Ebvallo ze stávající databanky produktů.

### 2.2 Kvalitativní a kvantitativní složení

Jedna injekční lahvička obsahuje 1 ml využitelného objemu přípravku Ebvallo v koncentraci  $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$  životaschopných T buněk/ml injekční disperze. Kvantitativní informace týkající se skutečné koncentrace, HLA profilu a výpočtu dávky pro pacienta jsou uvedeny v informačním listu šarže (Lot Information Sheet, LIS), který je součástí kontejneru k přepravě léčivého přípravku.

Celkový počet injekčních lahviček v jedné krabici (od 1 injekční lahvičky do 6 injekčních lahviček) odpovídá u každého konkrétního pacienta požadavku na dávku odvozenou od pacientovy tělesné hmotnosti (viz body 4.2 a 6.5).

#### Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 100 mg dimethylsulfoxidu (DMSO) na ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční disperze

Průsvitná, bezbarvá až nažloutlá buněčná disperze.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ebvallo je indikován v monoterapii k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku 2 let a starších s relabující nebo refrakterní potransplantační lymfoproliferativní poruchou s pozitivitou na virus Epsteina-Barrové (EBV<sup>+</sup> PTLD), kteří podstoupili alespoň jednu předchozí léčbu. U pacientů po transplantaci solidních orgánů zahrnuje předchozí léčba chemoterapii, pokud není chemoterapie nevhodná.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek Eivallo musí být podáván ve kvalifikovaném zdravotnickém zařízení lékařem se zkušenostmi s léčbou onkologických onemocnění, který musí být vyškolen k podávání přípravku a léčbě pacientů tímto léčivým přípravkem.

### Dávkování

Léčba sestává z opakovaně podávaných injekčních dávek obsahujících disperzi životaschopných T buněk v jedné nebo více injekčních lahvičkách.

Doporučená dávka přípravku Eivallo obsahuje  $2 \times 10^6$  životaschopných T buněk na kg pacientovy tělesné hmotnosti.

### *Výpočet dávky*

Tělesná hmotnost pacienta (kg)  $\times$  cílová dávka ( $2 \times 10^6$  životaschopných T buněk/kg) = počet životaschopných T buněk, které mají být podány

Počet životaschopných T buněk, které mají být podány  $\div$  skutečná koncentrace (počet životaschopných T buněk/ml)\* = Potřebný objem rozmrazené buněčné disperze (ml)\*\*

\* Informace týkající se skutečné koncentrace buněk v injekční lahvičce jsou uvedeny v příloženém informačním listu šarže (LIS) a na krabičce.

\*\* Objem rozmrazené buněčné disperze, který je třeba naředit, viz bod 6.6.

Poznámka: Koncentrace životaschopných T buněk na LIS a krabičce je skutečná koncentrace v jedné injekční lahvičce. Údaj se může lišit od nominální koncentrace, která je uvedena na štítku injekční lahvičky a která nemá být použita pro výpočet při přípravě dávky. Jedna injekční lahvička obsahuje 1 ml využitelného objemu.

Tento léčivý přípravek se podává v několika 35denních cyklech, během nichž pacienti dostávají přípravek Eivallo ve dnech 1, 8 a 15, po kterých následuje pozorování až do dne 35. Odpověď je hodnocena přibližně v den 28.

Počet cyklů podávání léčivého přípravku je určen podle léčebné odpovědi, jak je uvedeno v tabulce 1. Pokud není dosaženo kompletní nebo částečné odpovědi, mohou být pacienti převedeni na šarži přípravku Eivallo s jinou HLA restrikcí (až 4 různé restrikce) vybranou ze stávající databanky přípravků.

**Tabulka 1: Algoritmus léčby**

Pozorovaná odpověď <sup>a</sup>	Aktivita
Kompletní odpověď (complete response, CR)	Podějte další cyklus přípravku Eivallo se stejnou HLA restrikcí. Pokud pacient dosáhne 2 po sobě jdoucích CR (maximální odpověď), nedoporučuje se žádná další léčba přípravkem Eivallo.
Částečná odpověď (partial response, PR)	Podějte další cyklus přípravku Eivallo se stejnou HLA restrikcí. Pokud pacient dosáhne 3 po sobě jdoucích PR (maximální odpověď), nedoporučuje se žádná další léčba přípravkem Eivallo.
Stabilní onemocnění (stable disease, SD)	Podějte další cyklus přípravku Eivallo se stejnou HLA restrikcí. Pokud následný cyklus vede k druhé SD, podějte přípravek Eivallo s jinou HLA restrikcí.
Progrese onemocnění (progressive disease, PD)	Podějte další cyklus přípravku Eivallo s jinou HLA restrikcí.
Neurčitá odpověď (indeterminate response, IR)	Podějte další cyklus přípravku Eivallo se stejnou HLA restrikcí. Pokud následný cyklus vede k druhé IR, podějte přípravek Eivallo s jinou HLA restrikcí.

<sup>a</sup> Kompletní odpověď na konci cyklu následovaná částečnou odpovědí nebo jinou odpovědí v jakémkoli následujícím cyklu se považuje za progresi onemocnění.

### *Monitorování*

Bezprostředně před každou injekcí přípravku Ebvallo se doporučuje monitorovat vitální funkce, a to 10 minut po ukončení injekce a 1 hodinu po zahájení injekce (viz bod 4.4).

### *Vynechání dávky*

Pokud pacient vynechá dávku, je třeba vynechanou dávku podat co nejdříve.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

U pacientů ve věku  $\geq 65$  let není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.1). U starších pacientů je třeba podávat přípravek Ebvallo s opatrností (viz bod 4.4).

#### *Porucha funkce jater a ledvin*

U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin není nutná žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

U pediatrických pacientů ve věku 2 roky a starších je dávkování a podávání přípravku stejné jako u dospělých pacientů.

Bezpečnost a účinnost přípravku Ebvallo u pediatrických pacientů do 2 let věku nebyly dosud stanoveny. Nejsou k dispozici žádné údaje.

### Způsob podání

Přípravek Ebvallo je určen pouze pro intravenózní podání.

#### *Podání přípravku*

- Po naředění podávejte přípravek Ebvallo intravenózně v jedné dávce.
- Připojte injekční stříkačku s finálním léčivým přípravkem k intravenóznímu katéttru pacienta a aplikujte injekci po dobu 5 až 10 minut.
- Jakmile je injekční stříkačka s přípravkem Ebvallo zcela vyprázdněna, propláchněte intravenózní linku  $\geq 10$  ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

Podrobné pokyny pro přípravu, náhodnou expozici a likvidaci léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **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 uchovávané po dobu 30 let od data vypršení doby použitelnosti přípravku.

### Reakce vzplanutí tumoru (TFR)

Při použití přípravku Ebvallo se vyskytla reakce vzplanutí tumoru (tumor flare reaction, TFR), a to obvykle během prvních několika dnů po podání léčby. TFR se projevuje jako akutní zánětlivá reakce postihující místa tumoru, která může zahrnovat náhlé a bolestivé zvětšení tumoru nebo zvětšení lymfatických uzlin postižených onemocněním. TFR může napodobovat progresi onemocnění.

Pacienti s vysokou nádorovou náloží před léčbou jsou vystaveni riziku závažné TFR. V závislosti na lokalizaci tumoru nebo lymfadenopatii mohou vzniknout komplikace (např. respirační tíseň a kognitivní poruchy) z masivního účinku, včetně komprese/obstrukce okolních anatomických struktur. Před podáním přípravku Eivallo pacientům, u kterých by umístění tumoru mohlo případně vést ke komplikacím, lze zvážit podání analgetik, nesteroidních antiflogistik (NSAID) nebo lokalizovanou radioterapii. Pacienty je zapotřebí pečlivě sledovat s ohledem na známky a příznaky TFR, zejména během prvního cyklu léčby.

#### Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD)

Po léčbě přípravkem Eivallo byla hlášena reakce štěpu proti hostiteli (graft-versus-host disease, GvHD). Mohla by souviset spíše se snížením nebo přerušením imunosupresivní léčby P TLD než s přímým účinkem přípravku Eivallo. Je třeba zvážit přínos léčby přípravkem Eivallo oproti riziku možné GvHD. Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky a příznaky GvHD, jako je kožní vyrážka, abnormální hladiny jaterních enzymů v krvi, žloutenka, nauzea, zvracení, průjem a krev ve stolici.

#### Rejekce transplantovaného solidního orgánu

Po léčbě přípravkem Eivallo byla hlášena rejekce transplantovaných solidních orgánů. Léčba přípravkem Eivallo může zvýšit riziko rejekce u příjemců solidních orgánů po transplantaci. Může to souviset spíše se snížením nebo přerušením imunosupresivní léčby PTLD než s přímým účinkem přípravku Eivallo. Před zahájením léčby je třeba zvážit přínos léčby přípravkem Eivallo oproti riziku možné rejekce transplantovaného solidního orgánu. Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky a příznaky rejekce transplantovaného solidního orgánu.

#### Rejekce transplantované kostní dřeně

Existuje potenciální riziko rejekce transplantované kostní dřeně na základě humorálních nebo buněčných imunitních reakcí. V klinických studiích nebyla hlášena žádná příhoda rejekce transplantované kostní dřeně. Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky a příznaky rejekce transplantované kostní dřeně.

#### Syndrom z uvolnění cytokinů (CRS)

Po léčbě přípravkem Eivallo byl hlášen syndrom z uvolnění cytokinů (cytokine release syndrome, CRS). Pacienti mají být sledováni s ohledem na známky a příznaky CRS, jako je pyrexie, zimnice, hypotenze a hypoxie. Diagnóza CRS vyžaduje vyloučení alternativních příčin systémové zánětlivé odpovědi, včetně infekce. CRS je třeba léčit podle uvážení lékaře na základě pacientových klinických příznaků.

#### Syndrom neurotoxicity asociované s efektorovými imunitními buňkami (ICANS)

Po léčbě přípravkem Eivallo byl hlášen syndrom neurotoxicity asociované s efektorovými imunitními buňkami (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky ICANS, jako je snížená úroveň vědomí, zmatenost, záchvaty křečí a edém mozku. Diagnóza ICANS vyžaduje vyloučení alternativních příčin.

#### Reakce související s infuzí

Po injekci přípravku Eivallo byly hlášeny reakce související s infuzí, jako je pyrexie a nekardiální bolest na hrudi. Pacienty je třeba sledovat alespoň 1 hodinu po léčbě s ohledem na známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí.

## Hypersenzitivní reakce

Závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe mohou být následkem podání dimethylsulfoxidu (DMSO) obsaženého v přípravku Eivallo.

## Přenos infekčních agens

Přípravek Eivallo se získává z lidských dárcovských krevních buněk. Dárci jsou vyšetřováni a s negativním výsledkem testování na relevantní původce přenosných nemocí a nemoci, včetně HBV, HCV a HIV. Ačkoli jsou šarže tabletkuleucelu testovány z hlediska sterility, na přítomnost mykoplazmat a náhodných agens, existuje riziko přenosu infekčních agens.

Některé šarže tabletkuleucelu jsou vyráběny z buněk dárců, kteří jsou pozitivní na cytomegalovirus (CMV). Všechny šarže jsou testovány, aby se zajistilo, že nedojde k detekci náhodných agens, včetně CMV. Během klinického vývoje byly šarže tabletkuleucelu pocházející od CMV pozitivních dárců podávány CMV negativním pacientům, pokud nebyla dostupná vhodná šarže odvozená od CMV séronegativního dárce; v této subpopulaci nebyly pozorovány žádné sérokonverze.

Zdravotničtí pracovníci, kteří podávají přípravek Eivallo, proto musí po léčbě sledovat u pacientů známky a příznaky infekcí a v případě potřeby je léčit odpovídajícím způsobem.

## Dárcovství krve, orgánů, tkání a buněk

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

## Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## Starší pacienti

U starších pacientů jsou k dispozici pouze omezené údaje. Podle dostupných údajů může být u starší populace ( $\geq 65$  let) zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků vedoucích k hospitalizaci / dlouhodobé hospitalizaci, psychiatrickým poruchám, cévním poruchám a infekcím a infestacím. Přípravek Eivallo je třeba u starších pacientů používat s opatrností.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

## Imunosupresivní a cytotoxické terapie

Některé souběžně podávané nebo nedávno podávané léčivé přípravky, včetně chemoterapie (systémové nebo intratekální), terapie na bázi protilátek proti T buňkám, extrakorporální fotoférezы nebo podávání brentuximabu vedotinu, by mohly potenciálně ovlivnit účinnost přípravku Eivallo. Přípravek Eivallo má být podáván pouze po adekvátní době vymývání (washoutu) těchto látek.

U pacientů dlouhodobě léčených kortikosteroidy má být dávka těchto látek snížena do té míry, do jaké je to klinicky bezpečné a vhodné; doporučuje se nepodávat vyšší dávku prednisonu než 1 mg/kg nebo jeho ekvivalentu denně. Přípravek Eivallo nebyl hodnocen u pacientů užívajících kortikosteroidy v dávkách nad 1 mg/kg prednisonu nebo ekvivalentu denně.

V klinických studiích dostávali pacienti cyklosporin, takrolimus, sirolimus a další imunosupresivní terapie v nejnižší dávce považované za klinicky bezpečnou a vhodnou.

## Protilátky proti CD20

Vzhledem k tomu, že údaje z typizace *in vitro* prokázaly nepřítomnost exprese CD20 na tabelekleucelu, neočekává se, že léčba protilátkami proti CD20 ovlivní aktivitu tabelekleucelu.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání tabelekleucelu těhotným ženám. S tabelekleucelem nebyly provedeny žádné studie reprodukční a vývojové toxicity na zvířatech. Není známo, zda má tabelekleucel potenciál přenosu na plod nebo může způsobit poškození plodu, pokud je podáván těhotné ženě. Přípravek Eivallo se nedoporučuje v těhotenství ani u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci. Těhotné ženy je třeba poučit o možných rizicích pro plod.

Pro doporučení týkající se doby používání antikoncepce po léčbě přípravkem Eivallo nejsou k dispozici dostatečné údaje o expozici.

#### Kojení

Není známo, zda se tabelekleucel vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence / kojence nelze vyloučit. Kojící ženy je třeba informovat o možných rizicích pro kojene dítě. Musí být rozhodnuto, zda přerušit kojení nebo přerušit / zdržet se léčby tabelekleucelem s přihlédnutím k přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se účinku tabelekleucelu na fertilitu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Eivallo má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje, např. závratě, únavu (viz bod 4.8).

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly pyrexie (31,1 %), průjem (26,2 %), únava (23,3 %), nauzea (18,4 %), anemie (16,5 %), snížená chuť k jídlu (15,5 %), hyponatremie (15,5 %), bolest břicha (14,6 %), snížený počet neutrofilů (14,6 %), snížený počet leukocytů (14,6 %), zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy (13,6 %), zácpa (12,6 %), zvýšení hladiny alaninaminotransferázy (11,7 %), zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi (11,7 %), hypoxie (11,7 %), dehydratace (10,7 %), hypotenze (10,7 %), hypotenze (10,7 %), nazální kongesce (10,7 %) a vyrážka (10,7 %). Nejzávažnějšími nežádoucími účinky byly reakce vzplanutí tumoru (1 %) a reakce štetu proti hostiteli (4,9 %).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnostní databáze zahrnuje údaje od 340 pacientů (EBV<sup>+</sup> PTLD a další choroby asociované s EBV) z klinických studií, ze studie s rozšířeným přístupem a z žádostí o podávání z humanních důvodů (compassionate use). Frekvence nežádoucích účinků byly vypočteny u 103 pacientů ve studii ALLELE a ve studii EBV-CTL-201, u nichž byly shromážděny všechny nežádoucí účinky (závažné i nezávažné). Ve zbytku programu klinického vývoje byly shromážděny pouze závažné účinky. Nežádoucí účinky hlášené v klinických studiích jsou uvedeny níže v tabulce 2. Tyto účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence jsou definovány následovně:

velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabulka 2: Nežádoucí účinky identifikované u přípravku Ebvallo**

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Infekce horních dýchacích cest	Časté
	Kožní infekce	Časté
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrmující cysty a polypy)	Nádorová bolest	Časté
	Reakce vzplanutí tumoru	Časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Anemie	Velmi časté
	Febrilní neutropenie	Časté
Poruchy imunitního systému	Reakce štěpu proti hostiteli <sup>a</sup>	Časté
Poruchy metabolismu a výživy	Snížená chuť k jídlu	Velmi časté
	Hyponatremie	Velmi časté
	Dehydratace	Velmi časté
	Hypomagnesemie	Časté
	Hypokalemie	Časté
	Hypokalcemie	Časté
Psychiatrické poruchy	Stav zmatenosti	Časté
	Delirium	Časté
	Dezorientace	Časté
Poruchy nervového systému	Závratě	Časté
	Bolest hlavy	Časté
	Snížená úroveň vědomí	Časté
	Somnolence	Časté
	Periferní senzoričná neuropatie	Časté
Srdeční poruchy	Tachykardie	Časté
Cévní poruchy	Hypotenze	Velmi časté
	Návaly horka	Časté
	Cyanóza	Časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Hypoxie	Velmi časté
	Nazální kongesce	Velmi časté
	Sípání	Časté
	Pneumonitida	Časté
	Sinobronchiální syndrom	Časté
	Plicní hemoragie	Časté
Gastrointestinální poruchy	Průjem	Velmi časté
	Nauzea	Velmi časté
	Bolest břicha <sup>b</sup>	Velmi časté
	Zácpa	Velmi časté
	Kolitida	Časté
	Abdominální distenze	Časté
	Flatulence	Časté
	Dyschezie	Časté
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Vyrážka <sup>c</sup>	Velmi časté
	Pruritus	Časté
	Kožní vřed na kůži	Časté
	Hypopigmentace kůže	Časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Svalová slabost	Časté
	Artralgie	Časté
	Bolest zad	Časté
	Myalgie	Časté
	Artritida	Časté
	Ztuhlost kloubů	Časté
	Nekróza měkké tkáň	Časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pyrexie	Velmi časté
	Únava	Velmi časté
	Zimnice	Časté
	Bolest na hrudi <sup>d</sup>	Časté
	Bolest	Časté
	Lokalizovaný edém	Časté



Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
	Zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu	Časté
Vyšetření	Snížený počet neutrofilů Snížený počet leukocytů Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi Snížený počet lymfocytů Zvýšení hladiny kreatininu v krvi Zvýšení hladiny laktátdehydrogenázy v krvi Snížený počet trombocytů Snížená hladina fibrinogenu v krvi	Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Velmi časté Časté Časté Časté Časté Časté
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Postprocedurální edém	Časté

<sup>a</sup> Reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) zahrnuje GvHD v gastrointestinálním traktu, GvHD v játrech, makulopapulózní vyrážku (kožní GvHD)

<sup>b</sup> Bolest břicha zahrnuje bolest břicha, břišní diskomfort, bolest v dolní části břicha

<sup>c</sup> Vyrážka zahrnuje vyrážku, erytematózní vyrážku, makulopapulózní vyrážku, pustulózní vyrážku

<sup>d</sup> Bolest na hrudi zahrnuje muskuloskeletální bolest na hrudi, nekardiální bolest na hrudi

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Reakce vzplanutí tumoru (TFR)*

TFR byla hlášena u 1 pacienta (1 %). Účinek byl stupně 3 a pacient se zotavil. Účinek se objevil v den podání dávky a trval 60 dní.

#### *Reakce štěpu proti hostiteli*

GvHD byla hlášena u 5 pacientů (4,9 %). U dvou pacientů (40 %) byl účinek stupně 1, u 1 pacienta (20 %) byl účinek stupně 2, u 1 pacienta (20 %) byl účinek stupně 3 a u 1 pacienta (20 %) byl účinek stupně 4. Nebyly hlášeny žádné fatální případy. Čtyři pacienti (80 %) se z GvHD zotavili. Medián doby do nástupu účinku byl 42 dní (rozmezí: 8 až 44 dní). Medián trvání účinku byl 35 dní (rozmezí: 7 až 133 dní).

### Imunogenita

U přípravku Ebvallo existuje imunogenní potenciál. V současné době nejsou k dispozici žádné informace, které by naznačovaly, že potenciální imunogenita přípravku Ebvallo ovlivňuje bezpečnost nebo účinnost.

### Pediatrická populace

U pediatrických pacientů jsou k dispozici omezené údaje (viz bod 5.1). Osm pacientů bylo ve věku  $\geq 2$  až  $< 6$  let, 16 pacientů bylo ve věku  $\geq 6$  až  $< 12$  let, 17 pacientů bylo ve věku  $\geq 12$  až  $< 18$  let. Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí byly podobné jako u dospělých. Nežádoucí účinky zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy a osteomyelitida byly hlášeny jako závažné pouze u pediatrických pacientů.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## **4.9 Předávkování**

Údaje o předávkování přípravkem Ebvallo nejsou k dispozici.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: dosud nepřiřazena, ATC kód: dosud nepřidělen

#### Mechanismus účinku

Ebvallo je alogenní, EBV specifická T buněčná imunoterapie cílená na buňky infikované EBV, které jsou eliminovány na základě HLA restrikce. Mechanismus účinku přípravku Ebvallo je ekvivalentní účinku prokázanému u endogenních cirkulujících dárcovských T buněk, z nichž je léčivý přípravek odvozen. Přípravek Ebvallo obsahuje specifické klonální populace, které svými T buněčnými receptory rozpoznávají EBV peptid v komplexu se specifickou molekulou HLA na povrchu cílových buněk (restrikční alela HLA) a umožňují tak léčivému přípravku vyvíjet cytotoxickou aktivitu proti buňkám infikovaným EBV.

#### Farmakodynamické účinky

V několika klinických studiích se systémové hladiny cytokinů IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 a TNF $\alpha$  po podání přípravku Ebvallo významně nezměnily oproti výchozímu stavu.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

ALLELE je probíhající, multicentrická, otevřená, jednoramenná studie fáze 3 u 43 dospělých a pediatrických pacientů s EBV<sup>+</sup> PTLD po transplantaci solidního orgánu (SOT) nebo po transplantaci hematopoetických buněk (HCT) po selhání předchozí léčby. Pacienti byli zařazeni do předem specifikovaných kohort na základě typu transplantace a selhání předchozí léčby EBV<sup>+</sup> PTLD. Kohorta SOT (29 pacientů) se skládala z pacientů se SOT, u kterých selhala monoterapie rituximabem (13 pacientů) a pacientů se SOT, u kterých selhal rituximab plus chemoterapie (SOT-R+C, 16 pacientů). Kohorta HCT (14 pacientů) zahrnovala pacienty s HCT, u kterých selhala léčba rituximabem. Vhodní pacienti podstoupili v minulosti HCT nebo SOT (ledvina, játra, srdce, plíce, pankreas, tenké střevo nebo jakákoli kombinace), měli biopsicky potvrzenou diagnózu EBV<sup>+</sup> PTLD s radiograficky měřitelným onemocněním a selhání monoterapie rituximabem nebo selhání rituximabu plus jakéhokoli souběžně nebo sekvenčně podávaného chemoterapeutického režimu pro léčbu EBV<sup>+</sup>PTLD. Nejčastěji byla chemoterapie podávána v kombinaci s cyklofosfamidem, doxorubicin-hydrochloridem, vinkristin-sulfátem a prednisonem. Pacienti s reakcí štěpu proti hostiteli (GvHD)  $\geq 2$ . stupně, s aktivní PTLD postihující centrální nervový systém (CNS), s Burkittovým lymfomem, klasickým Hodgkinovým lymfomem nebo jakýmkoli lymfomem z T buněk byli ze studie vyloučeni. Pacienti dostávali standardní profylaktickou antivirovou terapii 30 dnů po poslední dávce přípravku Ebvallo. Tabulka 3 shrnuje demografické údaje a základní charakteristiky u kohort SOT-R+C a HCT.

**Tabulka 3: Souhrn demografických charakteristik a výchozích hodnot ve studii ALLELE u kohort SOT R+C a HCT**

	Ebvallo SOT EBV <sup>+</sup> PTLD <sup>a,b</sup>	Ebvallo HCT EBV <sup>+</sup> PTLD <sup>a</sup>
	Po rituximabu a chemoterapii (n = 16)	Po rituximabu (n = 14)
<b>Věk</b>		
V letech (medián (min; max))	39,2 (16,7; 81,5)	51,9 (3,2; 73,2)
<b>Muži, n (%)</b>	7 (43,8)	8 (57,1)
<b>ECOG skóre (věk <math>\geq 16</math>)<sup>c</sup></b>		
pacienti ve věkové skupině	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG $\geq 2$	6 (37,5)	3 (23,1)
Chybějící údaj	1 (6,3)	0
<b>Lansky skóre (věk &lt; 16)<sup>c</sup></b>		
pacienti ve věkové skupině	0	1

	<b>Ebvallo SOT EBV<sup>+</sup> PTLD<sup>a,b</sup></b>	<b>Ebvallo HCT EBV<sup>+</sup> PTLD<sup>a</sup></b>
	<b>Po rituximabu a chemoterapii (n = 16)</b>	<b>Po rituximabu (n = 14)</b>
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
<b>Zvýšení LDH (věk ≥ 16), n (%)</b>	12 (75,0)	11 (84,6)
<b>PTLD-adaptovaný prognostický index<sup>d</sup> (věk ≥ 16), n (%)</b>		
Nízké riziko	1 (6,3)	1 (7,7)
Střední riziko	6 (37,5)	6 (46,2)
Vysoké riziko	8 (50,0)	6 (46,2)
Není známo	1 (6,3)	0
<b>PTLD morfoloicky/histoloicky, n (%)</b>		
DLBCL	10 (62,5)	10 (71,4)
Jiná <sup>e</sup>	4 (25,0)	3 (21,4)
Plazmablastický lymfom	2 (12,5)	1 (7,1)
<b>Extranodální onemocnění</b>	13 (81,3)	9 (64,3)
<b>Předchozí terapie</b>		
Medián počtu předchozích systémových terapií (min; max)	2,0 (1; 5)	1,0 (1; 4)
Monoterapie rituximabem, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Monoterapie rituximabem v první linii, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Režim zahrnující chemoterapii <sup>f</sup> , n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DLBCL = difúzní velkobuněčný B-lymfom; EBV<sup>+</sup> PTLD = potransplantační lymfoproliferativní porucha s pozitivitou viru Epstein-Barrův; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HCT (hematopoietic cell transplant) = transplantace hematopoetických buněk; LDH = laktátdehydrogenáza; max = maximum; min = minimum; SOT (solid organ transplant) = transplantace solidního orgánu; SOT R+C = SOT pacienti, u kterých selhal rituximab plus chemoterapie

<sup>a</sup> Pacienti dostali alespoň jednu dávku přípravku Ebvallo.

<sup>b</sup> Typy SOT zahrnovaly ledvinu, srdce, játra, plíce, pankreas, střeva a multiviscerální transplantace.

<sup>c</sup> Procentuální podíly pro skóre ECOG a Lansky vycházely z počtu pacientů v odpovídající věkové skupině.

<sup>d</sup> Riziko onemocnění u pacientů s PTLD bylo hodnoceno na počátku studie pomocí PTLD-adaptovaného prognostického indexu (na základě věku, skóre ECOG a hladiny LDH v séru).

<sup>e</sup> Morfologie, které nejsou jasně DLBCL nebo plazmablastický lymfom, byly zařazeny do kategorie „Jiné“ a byly konzistentní s PTLD.

<sup>f</sup> Chemoterapeutické režimy mohly být také kombinovány s rituximabem nebo jinými imunoterapeutiky.

Primárním cílovým parametrem účinnosti byla míra objektivní odpovědi (objective response rate, ORR) hodnocená nezávislým posouzením onkologické odpovědi (independent oncologic response adjudication, IORA) za použití klasifikačních kritérií Lugano s modifikovanými kritérii odpovědi lymfomu na imunomodulační terapii (lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria, LYRIC). ORR byla stanovena po podání přípravku Ebvallo s nejvýše 2 různými HLA restrikcemi (jedna změna restrikce). Přípravek Ebvallo byl vybrán pro každého pacienta z existující databanky přípravků na základě vhodné HLA restrikce. Léčebný plán spočíval v podání intravenózní injekce přípravku Ebvallo s obsahem  $2 \times 10^6$  životaschopných T buněk/kg ve dnech 1, 8 a 15 s následným 35denním pozorováním, během něhož byla hodnocena odpověď, a to přibližně v den 28. Počet cyklů přípravku Ebvallo podaných pacientům byl určen na základě léčebné odpovědi, jak je uvedeno v tabulce 1 (viz bod 4.2). Sedmnáct (39,5 %) pacientů vyžadovalo léčbu šarží přípravku Ebvallo s jinou HLA restrikcí (změna restrikce). Z těchto 17 pacientů proběhla u 15 pacientů jedna změna restrikce, u 2 pacientů 2 různé restrikce a 5 (29,4 %) pacientů dosáhlo první odpovědi po první změně restrikce. Tabulka 4 shrnuje výsledky účinnosti u kohort SOT R+C a HCT.

**Tabulka 4: Souhrn výsledků účinnosti v ALLELE u kohort SOT R+C a HCT**

	<b>Ebvallo SOT EBV<sup>+</sup> PTLD<sup>a</sup></b>	<b>Ebvallo HCT EBV<sup>+</sup> PTLD<sup>a</sup></b>
	<b>Po rituximabu a chemoterapii (n = 16)</b>	<b>Po rituximabu (n = 14)</b>
<b>Míra objektivních odpovědí<sup>b, c</sup>, n (%)</b>	9 (56,3)	7 (50,0)
<b>95% CI</b>	29,9; 80,2	23,0; 77,0
<b>Nejllepší celková odpověď<sup>c</sup>, n (%)</b>		
Kompletní odpověď	5 (31,3)	6 (42,9)
Částečná odpověď	4 (25,0)	1 (7,1)
Stabilní onemocnění	0	3 (21,4)
Progrese onemocnění	4 (25,0)	2 (14,3)
Nelze hodnotit	3 (18,8)	2 (14,3)
<b>Doba do odpovědi<sup>c</sup> (první kompletní odpověď nebo částečná odpověď)</b>		
Medián (min; max) doby do odpovědi, měsíce	1,1 (0,7; 4,1)	1,0 (1,0; 4,7)
<b>Trvání odpovědi<sup>c</sup></b>		
Medián (min; max) doby sledování odpovědi, měsíce	2,3 (0,8; 15,2)	15,9 (1,3; 23,3)
Medián DOR, měsíce (95% CI)	15,2 (0,8; 15,2)	23,0 (15,9; NE)
Pacienti s trvalou odpovědí (DOR > 6 měsíců), n	4	6
Medián trvání kompletní odpovědi, měsíce (95% CI)	14,1 (6,8; NE)	23,0 (15,9; NE)

CI (confidence interval) = interval spolehlivosti; DOR (duration of response) = doba trvání odpovědi; EBV<sup>+</sup> PTLD (Epstein-Barr virus positive post-transplant lymphoproliferative disease) = potransplantační lymfoproliferativní porucha s pozitivitou na virus Epstein-Barr; HCT (hematopoietic cell transplant) = transplantace hematopoetických buněk; KM = Kaplan-Meier; max = maximum; min = minimum; NE (not estimable) = nelze odhadnout; SOT (solid organ transplant) = transplantace solidního orgánu; SOT R+C = SOT pacienti, u kterých selhal rituximab plus chemoterapie

<sup>a</sup> Pacienti dostali alespoň jednu dávku přípravku Ebvallo.

<sup>b</sup> Míra objektivní odpovědi vyjadřuje podíl pacientů, kteří dosáhli odpovědi (kompletní nebo částečná odpověď).

<sup>c</sup> Odpověď hodnocena nezávislým posouzením onkologické odpovědi (Independent oncologic response adjudication, IORA).

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

Na základě omezených údajů nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v účinnosti mezi pacienty ve věku ≥ 65 let a mladšími pacienty. Sedmáct pacientů bylo ve věku ≥ 65 až < 75 let, 3 pacienti byli ve věku ≥ 75 až < 85 let, žádný pacient nebyl ve věku ≥ 85 let.

#### *Pediatriká populace*

Pediatričtí pacienti s EBV<sup>+</sup> PTLD ve věku 2 let a starší byli léčeni přípravkem Ebvallo. Osm pacientů bylo ve věku ≥ 2 až < 6 let, 16 pacientů bylo ve věku ≥ 6 až < 12 let, 17 pacientů bylo ve věku ≥ 12 až < 18 let. Podle omezených údajů byly výsledky účinnosti a bezpečnosti u pediatrických pacientů konzistentní s výsledky u dospělých.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ebvallo u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě potransplantační lymfoproliferativní poruchy spojené s virem Epstein-Barr (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích léčivého přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podání přípravku Ebvallo vykazují cirkulující cytotoxické T lymfocyty cílené proti EBV 1,33násobný nárůst (medián hodnot) od výchozího stavu k maximální expanzi. Respondéři vykazují zvýšení 1,74násobné zvýšení (medián), zatímco u non-respondérů dochází k 0,67násobnému poklesu (medián). Specifické načasování této expanze se u jednotlivých pacientů značně liší, bylo však prokázáno, že maximální expanze koreluje s léčebnou odpovědí na přípravek Ebvallo.

Ebvallo je *ex vivo* expandovaný přípravek obsahující T buňky, který není geneticky modifikován. Povaha a zamýšlené použití přípravku jsou proto takové, že konvenční studie zahrnující absorpci, distribuci, metabolismus a vylučování nejsou relevantní.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce ledvin a jater*

Bezpečnost a účinnost tabletkleucelu nebyla studována u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo jater. Vliv poruchy funkce ledvin nebo jater na farmakokinetiku tabletkleucelu je však považován za velmi nepravděpodobný.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Přípravek Ebvallo obsahuje lidské T buňky, které nejsou geneticky modifikovány; testy *in vitro* ani studie využívající modely *ex vivo* nebo modely *in vivo* tudíž nemohou přesně hodnotit a předpovídat toxikologické vlastnosti tohoto přípravku u lidí. Proto nebyly s přípravkem Ebvallo provedeny konvenční toxikologické studie, studie kancerogenity, genotoxicity, mutagenity a reprodukční toxicity.

Studie provedené na imunodeficientních zvířecích modelech EBV<sup>+</sup> PTLD neodhalily žádné zjevné známky toxicity (např. ztrátu aktivity nebo úbytek tělesné hmotnosti) spojené s jednorázovou dávkou přípravku Ebvallo.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Dimethylsulfoxid  
Lidský albumin  
Tlumivý fosfátový roztok

### 6.2 Inkompatibility

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

### 6.3 Doba použitelnosti

5 let při uchování v parách kapalného dusíku při teplotě  $\leq -150$  °C. Datum výroby šarže léčivého přípravku (manufacturing date, MFD) je uvedeno na injekční lahvičce. Datum použitelnosti je uvedeno na informačním listu šarže (Lot Information Sheet, LIS) a na krabičce.

Léčivý přípravek má být rozmrazen a naředěn do 1 hodiny od začátku rozmrazování. Podávání musí být dokončeno do 3 hodin od začátku rozmrazování (viz bod 6.6).

Po ukončení rozmrazování a naředění uchovávejte při teplotě 15 °C až 25 °C. Chraňte přípravek před světlem. Znovu nezmrazujte. Neozářujte.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Krabička s přípravkem Eivallo musí být uchovávána v parách kapalného dusíku při  $\leq -150$  °C až do doby bezprostředně před přípravou k podání. Poskytnutý přepravní kontejner s párami kapalného dusíku může udržovat příslušnou teplotu od zapečetění odesílatelem až do doby plánovaného podání dávky. Teplotu je třeba pravidelně sledovat. Tři teplotní výkyvy až do  $-80$  °C jsou přípustné.

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

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Eivallo se dodává v 2ml injekčních lahvičkách z cyklického olefinového kopolymeru s termoplastickou elastomerovou zátkou; injekční lahvičky obsahují 1 ml využitelného objemu buněčné disperze.

Krabička obsahuje různý počet injekčních lahviček (od 1 injekční lahvičky až do 6 injekčních lahviček) podle dávky potřebné pro konkrétního pacienta.

## 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

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří manipulují s přípravkem Eivallo, musí dodržovat vhodná opatření (používat rukavice a brýle), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

### Příprava před podáním

Identita pacienta se musí shodovat s identifikátory pacienta (PFPIN a ID pacienta dle zdravotnického zařízení) na přiloženém informačním listu šarže (LIS) přípravku Eivallo a na krabičce. Shoda údajů přípravku a pacienta musí být ověřena porovnáním informací na LIS a 1) na krabičce (odpovídající číslo PFPIN a FDP) a 2) na štítku injekční lahvičky (odpovídající číslo šarže a ID dárce). Přípravek Eivallo nepřipravujte ani nepodávejte, pokud nelze ověřit totožnost pacienta nebo shodu mezi přípravkem a pacientem. Před rozmrazením se ujistěte, že byly dokončeny požadované výpočty dávky (viz bod 4.2), že jsou k dispozici všechny materiály potřebné k přípravě dávky, že pacient je na místě a byl klinicky vyšetřen.

### *Materiály potřebné pro přípravu dávky*

- Sterilní stříkačky:
  - Stříkačka pro podání dávky (zvolte velikost stříkačky, která pojme požadovaný objem ředícího roztoku [viz *Příprava ředícího roztoku*] a objem buněčné disperze)
  - Stříkačka pro odběr přípravku [zvolte velikost stříkačky, která je vhodná pro odměření a pojme vypočtený objem potřebné buněčné disperze (viz bod 4.2)]
- Ředící roztok (sterilní, nepyrogenní roztok s více elektrolyty pro injekci typu 1, pH 7,4)
- Aseptické prostředky pro přenos přípravku (18G jehly bez filtru, stříkačka, Luer Lock adaptér, Luer Lock koncovka)

### *Příprava ředícího roztoku*

- Zvolte odpovídající objem ředícího roztoku (30 ml pro pacienta o tělesné hmotnosti  $\leq 40$  kg; 50 ml pro pacienta o tělesné hmotnosti  $> 40$  kg).
- Asepticky natáhněte zvolený objem ředícího roztoku do stříkačky pro podání dávky.

### *Rozmrazování*

- Proces rozmrazování přípravku Eivallo může začít až poté, co je pacient na místě a byl klinicky vyšetřen.
- Vyjměte krabičku z par kapalného dusíku při teplotě  $\leq -150$  °C.

- Zmrazenou injekční lahvičku (lahvičky) s přípravkem Ebvallo je zapotřebí během rozmrazování uložit do sterilního vaku, aby nedošlo ke kontaminaci, a rozmrazovat ve svislé poloze ve vodní lázni o teplotě 37 °C nebo v suché rozmrazovací komoře.
- Zaznamenejte začátek doby rozmrazování. Zatímco se léčivý přípravek rozmrazuje, jemně krouživým pohybem pohybujte injekční lahvičkou (injekčními lahvičkami) a kontrolujte, kdy se přípravek zcela rozmrazí (přibližně 2,5 až 15 minut). Přípravek má být z rozmrazovacího zařízení vyjmut ihned po dokončení rozmrazování.
- Příprava dávky musí být dokončena do 1 hodiny od začátku rozmrazování.
- Rozmrazený nebo připravený přípravek nesmí být znovu zmrazen. Neozařujte.

#### *Ředění a příprava dávky*

- Jemně převracejte injekční lahvičku (lahvičky), dokud se buněčná disperze nepromísí.
- Pomocí jehly o průměru 18G bez filtru asepticky přeneste požadovaný objem buněčné disperze z dodané injekční lahvičky (lahviček) do injekční stříkačky pro odběr přípravku (viz bod 4.2).
- Asepticky přeneste buněčnou disperzi ze stříkačky pro odběr přípravku do stříkačky pro podání dávky (předplněné ředícím roztokem). Ujistěte se, že byl ze stříkačky pro odběr přípravku přenesen veškerý objem.
- Zkontrolujte naředený přípravek Ebvallo ve stříkačce pro podání dávky: buněčná disperze má mít podobu průsvitného, mlhavého roztoku. Pokud se objeví viditelné shluky, pokračujte v jemném míchání roztoku. Malé shluky buněčného materiálu se mají jemným ručním mícháním rozptýlit.
- Během přípravy a podávání dávky je zapotřebí přípravek Ebvallo udržovat v rozmezí teplot 15 °C až 25 °C. Příprava dávky musí být dokončena do 1 hodiny od začátku rozmrazování. Podání musí být dokončeno do 3 hodin od začátku rozmrazování.

#### Opatření pro případ náhodné expozice

V případě náhodné expozice se musí dodržovat místní pokyny pro zacházení s biologickým materiálem lidského původu, které mohou zahrnovat umytí kontaminované kůže a odstranění kontaminovaného oděvu. Pracovní plochy a materiály, které potenciálně byly ve styku s přípravkem Ebvallo, 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 Ebvallo (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**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/22/1700/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 16. prosince 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

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



## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

**A. VÝROBCE/VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY/BIOLOGICKÝCH LÉČIVÝCH LÁTEK A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce/výrobců biologické léčivé látky/biologických léčivých látek

Charles River Laboratories, Inc.  
4600 E. Shelby Drive, Suite 108  
Memphis, TN 38118  
USA

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION  
Parc industriel de la Chartreuse  
81100 Castres  
Francie

**B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

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

**C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

• **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

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

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

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

• **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

**E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
Aby bylo zajištěno odpovídající sledování bezpečnosti a účinnosti tabletkleucelu při léčbě pacientů s EBV+ PTLD, poskytne MAH každoročně aktuální údaje o všech nových informacích týkajících se bezpečnosti a účinnosti tabletkleucelu.	Každoročně (s přehodnocením)
Neintervenci peregistrační studie bezpečnosti (PASS): Observační peregistrační studie bezpečnosti popisující bezpečnost a účinnost tabletkleucelu u pacientů s potransplantační lymfoproliferativní poruchou s pozitivitou na virus Epstein-Barrové v prostředí reálného světa v Evropě.	Předložení protokolu: Do 3 měsíců od rozhodnutí o registraci  Zprávy o postupu studie: Každoročně (s ročním přehodnocením)
Aby bylo možné dále charakterizovat dlouhodobou účinnost a bezpečnost tabletkleucelu u pacientů s EBV <sup>+</sup> PTLD, držitel rozhodnutí o registraci předloží finální výsledky probíhající studie ATA129-EBV-302: Multicentrická, otevřená studie fáze 3 s tabletkleucelem u subjektů po transplantaci solidního orgánu nebo po alogenní transplantaci hematopoetických buněk, s potransplantační lymfoproliferativní poruchou spojenou s virem Epstein-Barrové, po selhání rituximabu nebo rituximabu a chemoterapie.	Průběžné zprávy: s ročním přehodnocením  Závěrečná CSR: Prosinec 2027

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ebvallo  $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$  buněk/ml injekční disperze  
tabelekleucel (EBV-specifické životaschopné T buňky)

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Alogenní EBV (Epsteina-Barrové virus) specifická T buněčná imunoterapie. Jedna injekční lahvička obsahuje 1 ml využitelného objemu s koncentrací  $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$  životaschopných T buněk/ml injekční disperze.  
Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dimethylsulfoxid, lidský albumin, tlumivý fosfátový roztok. Další údaje viz příbalová informace.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční disperze

Krabička obsahuje jednu dávku (od 1 injekční lahvičky až do 6 injekčních lahviček) potřebnou pro konkrétního pacienta. Jedna injekční lahvička obsahuje 1 ml využitelného objemu.  
Pro výpočet dávky pro pacienta viz skutečná koncentrace a informační list šarže (LIS).

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Nerozmrazujte injekční lahvičku (lahvičky), dokud pacient není na místě a nečeká na podání dávky.

Před rozmrazením ověřte následující skutečnosti:

1. Identifikátory pacienta a shoda údajů pacienta a přípravku byly potvrzeny
  2. Výpočty dávky byly provedeny
  3. Požadované materiály jsou k dispozici
  4. Pacient je připraven na podání dávky
- Intravenózní podání po naředění.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte zmrazené v parách kapalného dusíku při  $\leq -150$  °C až do doby bezprostředně před přípravou k podání. Znovu nezmrazujte.

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

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

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Francie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/22/1700/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

PFPIN:  
ID pacienta ve zdravotnickém zařízení:  
Č. šarže:  
FDP číslo:  
Počet injekčních lahviček:  
Skutečná koncentrace:  $X.X \times 10^7$  životaschopných T buněk/ml  
ID dárce:

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

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

Neuplatňuje se.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

Neuplatňuje se.



**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**INJEKČNÍ LAHVIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Ebvallo  $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$  buněk/ml injekční disperze  
tabelekleucel (EBV-specifické životaschopné T buňky)  
i.v. podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE, KÓD DÁRCE A KÓD LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

č. š. XXXXXXXXXXXX  
ID dárce XXXX-XXXX-X

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 ml

**6. JINÉ**

MFD  
alogenní

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA INFORMAČNÍM LISTU ŠARŽE (LIS) PŘIKLÁDANÉM KE KAŽDÉ ZÁSILCE PRO JEDNOTLIVÉHO PACIENTA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ebvallo  $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$  buněk/ml injekční disperze  
tabelekleucel (EBV-specifické životaschopné T buňky)

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY**

Alogenní EBV (Epsteina-Barrové virus) specifická T buněčná imunoterapie. Jedna injekční lahvička obsahuje 1 ml využitelného objemu s koncentrací  $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$  životaschopných T buněk/ml injekční disperze.

Tento léčivý přípravek obsahuje buňky lidského původu.

Skutečná koncentrace uvedená níže slouží k výpočtu dávky pro pacienta.

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

VÝPOČET DÁVKY PRO PACIENTA

Objem ředícího roztoku, který je třeba použít (ml) \_\_\_\_\_

Tělesná hmotnost pacienta (kg) \_\_\_\_\_

× cílová dávka ( $2 \times 10^6$  životaschopných T buněk/kg) =

Počet životaschopných T buněk, které mají být podány \_\_\_\_\_

÷

Skutečná koncentrace (životaschopných T buněk/ml) \_\_\_\_\_

=

Potřebný objem rozmrazené buněčné disperze (ml) \_\_\_\_\_

**4. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Nerozmrazujte injekční lahvičku (lahvičky), dokud pacient není na místě a nečeká na podání dávky.

Před rozmrazením ověřte:

1. Identifikátory pacienta a shoda údajů pacienta a přípravku byly potvrzeny
2. Výpočty dávky byly provedeny
3. Požadované materiály jsou k dispozici
4. Pacient je připraven na podání dávky

Intravenózní podání po naředění.

## 5. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBN

Uschovejte tento dokument a mějte jej k dispozici při přípravě na podání přípravku Eballo.

## 6. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte zmrazené v parách kapalného dusíku při  $\leq -150$  °C až do doby bezprostředně před přípravou k podání. Znovu nezmrazujte.

Bezpečnost přepravy a kvalita přípravku během přepravy jsou sledovány prostřednictvím poskytovatelů dopravy a přepravních služeb. V době přípravy dávky musí být potvrzeno, že léčivý přípravek byl uchováván při  $\leq -150$  °C. Kromě toho musí být provedeno srovnání informací mezi přípravkem a pacientem, a to porovnáním informací v tomto dokumentu s 1) krabičkou (odpovídající číslo PFPIN a FDP) a se 2) štítkem injekční lahvičky (odpovídající číslo šarže a ID dárce).

## 7. POUŽITELNOST A DALŠÍ ÚDAJE SPECIFICKÉ PRO ŠARŽI

### INFORMACE O DODÁVANÉ ŠARŽI

Zásilka obsahuje následující vyrobenou šarži:

Č. šarže		
ID dárce		
FDP číslo (Finished Drug Product number)		
Počet injekčních lahviček		
Skutečná koncentrace (životaschopných T buněk/ml)		
Použitelnost		
Markery cytomegaloviru (CMV) u dárce/darovaných buněk	Protilátky IgM	
	Protilátky IgG	
	NAT (Nucleic Acid Testing)	

### HLA PROFIL ŠARŽE VÝROBKU (restrikce jsou uvedeny **tučně červeně**)

HLA	ALELA 1	ALELA 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

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

Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními předpisy pro nakládání s odpadním materiálem lidského původu.

**9. DAROVÁNÍ A KÓDY LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## INFORMACE O PACIENTOVI

Identifikace pacienta u společnosti (Pierre Fabre Patient Identification Number, PFPIN)	
Identifikace pacienta ve zdravotnickém zařízení	
Tělesná hmotnost pacienta (kg)	
SEC	

**10. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Francie

**11. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

EU/1/22/1700/001

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ buněk/ml injekční disperze tabelekleucel (EBV-specifické životaschopné T buňky)**

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

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

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

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

#### **1. Co je přípravek Ebvallo a k čemu se používá**

Přípravek Ebvallo obsahuje léčivou látku tablekleucel.

Tabelekleucel je alogenní T buněčná imunoterapie. Jde o tzv. alogenní imunoterapii, neboť krevní buňky použité k výrobě tohoto přípravku pocházejí od lidských dárců, kteří nejsou příbuzní s léčeným pacientem. Přípravek Ebvallo se vyrábí v laboratoři z T-buněk (typ bílých krvinek) získaných od zdravého dárce, který je imunní k viru Epstein-Barr. Tyto buňky byly individuálně vybrány tak, aby odpovídaly pacientovi léčenému přípravkem Ebvallo. Ebvallo se podává injekcí do žíly.

Přípravek Ebvallo se používá k léčbě vzácného zhoubného nádorového onemocnění zvaného potransplantační lymfoproliferativní porucha s pozitivitou na virus Epstein-Barr (EBV<sup>+</sup> PTLD) u dospělých, dospívajících a dětí ve věku 2 let a starších. U některých lidí se tato nemoc vyskytne měsíce nebo i roky po transplantaci. Z důvodu tohoto onemocnění pacienti podstoupili před podáním přípravku Ebvallo jinou léčbu, např. monoklonálními protilátkami nebo chemoterapií.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Ebvallo podán**

##### **Přípravek Ebvallo Vám nesmí být podán**

- jestliže jste alergický(á) na tablekleucel nebo na kteroukoli složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6). Pokud si myslíte, že můžete být alergický(á), poraďte se se svým lékařem.

##### **Upozornění a opatření**

Před podáním přípravku Ebvallo se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- jste podstoupil(a) orgánovou transplantaci nebo transplantaci kostní dřeně, aby u Vás lékař mohl kontrolovat známky a příznaky odmítnutí transplantátu.
- je Vám 65 nebo více let, aby Vás lékař mohl sledovat z hlediska závažných nežádoucích účinků. U starších pacientů je třeba přípravek Ebvallo podávat s opatrností.

Po podání přípravku Eivallo se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud:

- máte známky a příznaky tzv. reakce vzplanutí nádoru. V závislosti na místě nádoru může přípravek Eivallo způsobit nežádoucí účinek nazývaný reakce vzplanutí nádoru. Nádor nebo zvětšené lymfatické uzliny mohou být náhle bolestivé nebo se zvětší a mohou působit problémy orgánům v okolí nádoru. Reakce vzplanutí nádoru se obvykle vyskytuje v prvních dnech po podání přípravku Eivallo. Lékař Vás bude po několika prvních dávkách sledovat, aby zjistil, zda by se Váš nádor nebo lymfatické uzliny mohly zvětšit natolik, aby to působilo problémy. Lékař Vám může podat další léky z důvodu léčby/prevence reakce vzplanutí nádoru.
- máte známky a příznaky reakce štěpu proti hostiteli (graft-versus-host disease, GvHD); tyto příznaky zahrnují kožní vyrážku, abnormální hodnoty jaterních enzymů v krvi, zežloutnutí kůže, pocit na zvracení, zvracení, průjem a krev ve stolici.
- máte známky a příznaky závažné imunitní reakce nazývané syndrom z uvolnění cytokinů, jako jsou horečka, zimnice, nízký krevní tlak a dušnost.
- máte známky a příznaky závažné imunitní reakce nazývané syndrom neurotoxicity asociované s imunitními efektorovými buňkami (ICANS), např. sníženou úroveň vědomí, zmatenost, záchvaty křečí a otok mozku.
- máte známky a příznaky reakcí souvisejících s infuzí, jako je horečka.

Pomocná látka v přípravku Eivallo nazývaná dimethylsulfoxid (DMSO) může způsobit alergickou reakci. Váš lékař nebo zdravotní sestra u Vás bude sledovat případné známky a příznaky alergické reakce. Viz bod 2 „Přípravek Eivallo obsahuje sodík a dimethylsulfoxid (DMSO)“.

Přípravek Eivallo je testován na přítomnost mikrobů vyvolávajících infekce, malé riziko infekce však existuje. Lékař nebo zdravotní sestra u Vás bude sledovat známky a příznaky infekcí a podle potřeby poskytnou Vaši léčbu.

Po léčbě přípravkem Eivallo nesmíte darovat krev, orgány, tkáň nebo buňky.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Eivallo**

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

Než Vám bude přípravek Eivallo podán, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, pokud užíváte léky, jako je např. chemoterapie nebo kortikosteroidy. Pokud jste léčen(a) chemoterapií, může tato léčba ovlivnit, jak dobře přípravek Eivallo působí. Pokud užíváte kortikosteroidy, lékař Vám sníží dávku kortikosteroidů.

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než Vám bude tento přípravek podán. Je to proto, že účinky tohoto léku u těhotných nebo kojících žen nejsou známy a mohou poškodit Vaše nenarozené nebo kojené dítě. Přípravek Eivallo se nedoporučuje v těhotenství a u žen v plodném věku, které neužívají antikoncepci.

- Pokud jste těhotná nebo si myslíte, že jste mohla otěhotnět po zahájení léčby přípravkem Eivallo, okamžitě se poraďte se svým lékařem.
- Prodiskutujte se svým lékařem potřebnou antikoncepci.
- Informujte svého lékaře, pokud kojíte nebo kojení plánujete. Lékař Vám poté pomůže s rozhodnutím, zda přestat kojít nebo přestat používat přípravek Eivallo, s ohledem na přínos kojení pro dítě a přínos přípravku Eivallo pro matku.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Eivallo má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se u Vás po léčbě tímto přípravkem objeví změny myšlení nebo změny úrovně pozornosti, neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte stroje a okamžitě informujte svého lékaře.

### **Přípravek Eivallo obsahuje sodík a dimethylsulfoxid (DMSO)**

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek obsahuje 100 mg DMSO na mililitr. Viz bod 2 „Upozornění a opatření“.

## **3. Jak se přípravek Eivallo podává**

Přípravek Eivallo Vám vždy podá lékař nebo zdravotní sestra ve zdravotnickém zařízení.

Lékař nebo zdravotní sestra Vám podá přípravek Eivallo injekcí do žíly. Podání jedné injekce obvykle trvá 5 až 10 minut.

Jeden cyklus léčby trvá 35 dní. Bude Vám podávána 1 injekce týdně po dobu 3 týdnů následovaných přibližně 2týdenním pozorováním, aby se zjistilo, zda budete potřebovat více než jeden cyklus. Podle toho, jak bude Vaše onemocnění reagovat na přípravek Eivallo, lékař rozhodne o počtu cyklů, které dostanete.

### **Než Vám bude přípravek Eivallo podán**

Lékař nebo zdravotní sestra bude před každou injekcí sledovat Vaše životní funkce.

### **Poté, co Vám byl přípravek Eivallo podán**

Lékař nebo zdravotní sestra bude sledovat Vaše životní funkce včetně krevního tlaku po dobu přibližně 1 hodiny po injekci.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

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

### **Závažné nežádoucí účinky**

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás po podání přípravku Eivallo vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- reakce vzplanutí nádoru s příznaky, jako jsou dušnost, změny v myšlení nebo v úrovni pozornosti, bolest v místě nádoru, citlivost a otok lymfatických uzlin v místě nádoru, mírně zvýšená teplota
- reakce štěpu proti hostiteli (GvHD) s příznaky, jako je kožní vyrážka, abnormální hodnoty jaterních enzymů v krvi, zežloutnutí kůže, pocit na zvracení, zvracení, průjem a krev ve stolici

### **Další možné nežádoucí účinky**

#### **Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)**

- Horečka
- Průjem
- Únava
- Pocit na zvracení
- Nízký počet červených krvinek (anemie)
- Snížená chuť k jídlu
- Snížené hladiny sodíku v krvi



- Bolest břicha nebo nepříjemný pocit v břiše
- Snížený počet bílých krvinek (včetně neutrofilů)
- Zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi
- Zácpa
- Zvýšené hladiny enzymu alkalická fosfatáza v krvi
- Nedostatek kyslíku v organismu
- Dehydratace
- Nízký krevní tlak
- Pocit ucpaného nosu
- Kožní vyrážka, která může být zarudlá, s hrbolky nebo hnisavá

### **Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)**

- Závratě
- Bolest hlavy
- Snížené hladiny hořčíku, draslíku nebo vápníku v krvi
- Svědění
- Zimnice
- Snížený počet bílých krvinek (lymfocytů)
- Snížený počet bílých krvinek (neutrofilů) s horečkou
- Svalová slabost
- Bolest, otok a ztuhlost kloubů
- Zvýšené hladiny kreatininu v krvi
- Sípání
- Zmatenost a dezorientace
- Bolest zad
- Bolest svalů
- Infekce nosu a hrdla
- Bolest na hrudi
- Zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi
- Zánět tlustého střeva
- Bolest
- Snížený počet krevních destiček v krvi
- Nadýmání
- Delirium
- Snížená úroveň vědomí
- Návaly horka
- Zánět plic
- Spavost
- Rychlý srdeční tep
- Nádorová bolest
- Snížené hladiny fibrinogenu v krvi (bílkovina podílející se na srážení krve)
- Plynatost
- Otok
- Vřed na kůži
- Modré zbarvení kůže kvůli nedostatku kyslíku
- Ztížené nebo bolestivé vyprazdňování
- Zhoršení celkového fyzického zdraví
- Necitlivost, brnění nebo pocit pálení v rukou nebo nohou
- Krvácení do plic
- Změna zbarvení kůže
- Kožní infekce
- Poškození měkkých tkání

- Přetrvávající kašel

### **Hlášení nežádoucích účinků**

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

## **5. Jak přípravek Eivallo uchovávat**

Za uchovávání tohoto léčivého přípravku a likvidaci nevyužitého léčivého přípravku zodpovídá Váš lékař, lékárník nebo zdravotní sestra. Následující informace jsou určeny pro zdravotnické pracovníky. Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti. Doba použitelnosti je uvedena na informačním listu šarže (LIS) a na krabičce.

Přípravek Eivallo uchovávejte zmrazený v parách kapalného dusíku při teplotě – 150 °C nebo nižší, dokud se nepřikročí k jeho rozmrazení pro použití.

Tento lék má být rozmrazen a naředěn do 1 hodiny od začátku rozmrazování. Podání musí být dokončeno do 3 hodin od začátku rozmrazování.

Po rozmrazení a naředění uchovávejte při teplotě 15 °C až 25 °C. Chraňte přípravek před světlem. Znovu nezmrazujte. Neozářujte.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Eivallo obsahuje**

- Přípravek Eivallo obsahuje tabletkleucel s přibližnou koncentrací  $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$  buněk/ml.
- Dalšími složkami přípravku (pomocné látky) jsou: dimethylsulfoxid, lidský albumin, tlumivý fosfátový roztok. Viz bod 2 „Přípravek Eivallo obsahuje sodík a dimethylsulfoxid (DMSO)“.

### **Jak přípravek Eivallo vypadá a co obsahuje toto balení**

Eivallo je průsvitná, bezbarvá až nažloutlá buněčná disperze pro injekci.

Přípravek Eivallo je dodáván v krabičkách obsahujících 1 injekční lahvičku až 6 injekčních lahviček podle dávky potřebné pro konkrétního pacienta. Jedna injekční lahvička obsahuje 1 ml tohoto léčivého přípravku.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francie

### **Výrobce**

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Parc industriel de la Chartreuse

81100 Castres

Francie

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto léčivém přípravku úplné informace. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

### **Další zdroje informací**

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

---

### **Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**

Je důležité, abyste si před podáním přípravku Eivallo přečetl(a) celý obsah tohoto postupu.

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

- Tento léčivý přípravek obsahuje lidské krevní buňky. Zdravotničtí pracovníci, kteří manipulují s přípravkem Eivallo, musí dodržovat vhodná opatření (používat rukavice a brýle), aby se zabránilo možnému přenosu infekčních onemocnění.

#### Příprava před podáním

- Identita pacienta se musí shodovat s identifikátory pacienta (PFPIN a ID pacienta dle zdravotnického zařízení) na přiloženém informačním listu šarže (LIS) přípravku Eivallo a na krabici. Shoda údajů přípravku a pacienta musí být ověřena porovnáním informací na LIS a 1) na krabici (odpovídající číslo PFPIN a FDP) a 2) na štítku injekční lahvičky (odpovídající číslo šarže a ID dárce). Přípravek Eivallo nepřipravujte ani nepodávejte, pokud nelze ověřit totožnost pacienta nebo shodu mezi přípravkem a pacientem. Před rozmrazením se ujistěte, že byly dokončeny požadované výpočty dávky (viz bod 4.2), že jsou k dispozici všechny materiály potřebné k přípravě dávky, že pacient je na místě a byl klinicky vyšetřen.

#### *Výpočet dávky*

- Informace týkající se koncentrace buněk v injekční lahvičce jsou uvedeny v přiloženém informačním listu šarže (LIS) a na krabici.
- Poznámka: Koncentrace životaschopných T buněk na LIS a krabici je skutečná koncentrace v každé injekční lahvičce. Údaj se může lišit od nominální koncentrace, která je uvedena na štítku injekční lahvičky a která nemá být použita pro výpočet při přípravě dávky. Jedna injekční lahvička obsahuje 1 ml využitelného objemu.

#### *Příprava ředícího roztoku*

- Zvolte odpovídající objem ředícího roztoku (30 ml pro pacienta o tělesné hmotnosti  $\leq 40$  kg; 50 ml pro pacienta o tělesné hmotnosti  $> 40$  kg).
- Asepticky natáhněte zvolený objem ředícího roztoku do stříkačky pro podání dávky.

#### *Rozmrazování*

- Proces rozmrazování přípravku Eivallo může začít až poté, co je pacient na místě a byl klinicky vyšetřen.
- Vyjměte krabici z par kapalného dusíku při teplotě  $\leq -150$  °C.
- Zmrazenou injekční lahvičku (lahvičky) s přípravkem Eivallo je zapotřebí během rozmrazování uložit do sterilního vaku, aby nedošlo ke kontaminaci, a rozmrazovat ve svislé poloze ve vodní lázni o teplotě 37 °C nebo v suché rozmrazovací komoře.
- Zaznamenejte začátek doby rozmrazování. Zatímco se léčivý přípravek rozmrazuje, jemně krouživým pohybem pohybujte injekční lahvičkou (injekčními lahvičkami) a kontrolujte, kdy se

přípravek zcela rozmrazí (přibližně 2,5 až 15 minut). Přípravek má být z rozmrazovacího zařízení vyjmut ihned po dokončení rozmrazování.

- Příprava dávky musí být dokončena do 1 hodiny od začátku rozmrazování.
- Rozmrazený nebo připravený přípravek nesmí být znovu zmrazen. Neozářujte.

#### Ředění a příprava dávky

- Jemně převracejte injekční lahvičku (lahvičky), dokud se buněčná disperze nepromísí.
- Pomocí jehly o průměru 18G bez filtru asepticky přeneste požadovaný objem buněčné disperze z dodané injekční lahvičky (lahviček) do injekční stříkačky pro odběr přípravku.
- Asepticky přeneste buněčnou disperzi ze stříkačky pro odběr přípravku do stříkačky pro podání dávky (předplněné ředícím roztokem). Ujistěte se, že byl ze stříkačky pro odběr přípravku přenesen veškerý objem.
- Zkontrolujte naředěný přípravek Eivallo ve stříkačce pro podání dávky: buněčná disperze má mít podobu průsvitného, mlhavého roztoku. Pokud se objeví viditelné shluky, pokračujte v jemném míchání roztoku. Malé shluky buněčného materiálu se mají jemným ručním mícháním rozptýlit.
- Během přípravy a podávání dávky je zapotřebí přípravek Eivallo udržovat v rozmezí teplot 15 °C až 25 °C. Příprava dávky musí být dokončena do 1 hodiny od začátku rozmrazování. Podání musí být dokončeno do 3 hodin od začátku rozmrazování.

#### Podání přípravku

- Po naředění podávejte přípravek Eivallo intravenózně v jedné dávce.
- Připojte injekční stříkačku s finálním léčivým přípravkem k intravenóznímu katétru pacienta a aplikujte injekci po dobu 5 až 10 minut.
- Jakmile je stříkačka s přípravkem Eivallo zcela vyprázdněna, propláchněte intravenózní linku  $\geq 10$  ml injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %).

#### Opatření v případě náhodné expozice

V případě náhodné expozice je zapotřebí dodržovat místní pokyny pro manipulaci s materiálem lidského původu, které mohou zahrnovat umytí kontaminované kůže a odstranění kontaminovaného oděvu. Pracovní plochy a materiály, které potenciálně mohly být ve styku s přípravkem Eivallo, 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 Eivallo (pevný a kapalný odpad), je třeba zacházet jako potenciálně infekčním odpadem a zlikvidovat jej v souladu s místními pokyny pro zacházení s biologickým odpadem lidského původu.