PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ebvallo $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ stanica/ml disperzija za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opći opis

Ebvallo (tabelekleucel) je alogena imunoterapija T-stanicama specifičnim za Epstein-Barrov virus (EBV) koja cilja i eliminira stanice pozitivne na EBV na način koji je ograničen na s obzirom na ljudski leukocitni antigen (HLA). Tabelekleucel se proizvodi iz T-stanica prikupljenih od ljudskih donora. Svaka serija lijeka Ebvallo ispitana je na specifičnost lize EBV^+ ciljeva, T-stanično HLA ograničenje specifične lize i provjeru niske aloreaktivnosti. Za svakog bolesnika odabire se serija lijeka Ebvallo iz postojećeg inventara lijeka na temelju odgovarajućeg HLA ograničenja.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedna bočica sadrži 1 ml volumena lijeka Ebvallo koji se može isporučiti u koncentraciji od $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ vijabilnih T-stanica/ml disperzije za injekciju. Kvantitativne informacije o stvarnoj koncentraciji, profilu HLA i izračunu doze za bolesnika nalaze se u Listu s informacijama o seriji (engl. *Lot Information Sheet*, LIS) koji se isporučuje sa spremnikom korištenim za prijevoz lijeka.

Ukupan broj bočica u jednoj kutiji (između 1 bočice i 6 bočica) odgovara potrebnoj dozi za svakog pojedinog bolesnika, ovisno o tjelesnoj težini bolesnika (vidjeti dijelove 4.2 i 6.5).

<u>Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom</u>

Ovaj lijek sadrži 100 mg dimetilsulfoksida (DMSO) po ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju
Prozirna, bezbojna do blago žuta stanična disperzija.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ebvallo je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 godine i starijih s relapsom ili rekfraktornom posttransplantacijskom limfoproliferativnom bolešću pozitivnom na Epstein-Barrov virus (engl. *Epstein-Barr virus positive post-transplant lymphoproliferative disease*, EBV^+ PTLD) koji su primili barem jednu prethodnu terapiju. Za bolesnike s transplantiranim solidnim organom, prethodna terapija uključuje kemoterapiju osim ako kemoterapija nije prikladna.

4.2 Doziranje i način primjene

Ebvallo se mora primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u liječenju raka, u kontroliranom okruženju gdje su dostupni odgovarajući uvjeti za zbrinjavanje nuspojava, uključujući one koje zahtijevaju hitne mjere.

Doziranje

Liječenje se sastoji od višestrukih doza za injekciju koje sadrže disperziju vijabilnih T-stanica u jednoj ili više bočica.

Preporučena doza lijeka Ebvallo sadrži 2×10^6 vijabilnih T-stanica po kg tjelesne težine bolesnika.

Izračuni doze

Tjelesna težina bolesnika (kg) × ciljana doza (2×10^6 vijabilnih T-stanica/kg) = Vijabilne T-stanice koje treba primijeniti

Vijabilne T-stanice koje treba primijeniti ÷ Stvarna koncentracija (vijabilne T-stanice/ml)* = Potreban volumen odmrznute stanične disperzije (ml)**

*Vidjeti popratni List s informacijama o seriji (LIS) i kutiju za informacije koje se odnose na stvarnu koncentraciju stanica po bočici.
**Volumen odmrznute stanične disperzije potrebno je razrijediti, vidjeti dio 6.6.

Napomena: Koncentracija vijabilnih T-stanica na LIS-u i kutiji je stvarna koncentracija u jednoj bočici. Ona se može razlikovati od nazivne koncentracije navedene na naljepnici bočice, koja se ne smije koristiti za izračune za pripremu doze. Jedna bočica sadrži 1 ml volumena za isporuku.

Lijek se primjenjuje u višestrukim ciklusima od 35 dana, tijekom kojih bolesnici primaju Ebvallo 1., 8. i 15. dana, nakon čega slijedi promatranje do 35. dana. Odgovor se procjenjuje približno 28. dana.

Broj ciklusa lijeka koji se treba primijeniti određen je odgovorom na liječenje prikazanim u Tablici 1. Ako se ne postigne potpuni ili djelomični odgovor, bolesnici se mogu prebaciti na seriju lijeka Ebvallo s drugačijim HLA ograničenjem (do 4 različita ograničenja) odabranu iz postojećeg inventara lijeka.

Tablica 1: Algoritam liječenja

Uočen odgovor[a]	Djelovanje
Potpuni odgovor (engl. *complete response*, CR)	Primijenite još jedan ciklus lijeka Ebvallo s istim HLA ograničenjem. Ako bolesnik postigne 2 uzastopna CR-a (maksimalni odgovor), ne preporučuje se daljnje liječenje lijekom Ebvallo.
Djelomični odgovor (engl. *partial response*, PR)	Primijenite još jedan ciklus lijeka Ebvallo s istim HLA ograničenjem. Ako bolesnik postigne 3 uzastopna PR-a (maksimalni odgovor), ne preporučuje se daljnje liječenje lijekom Ebvallo.
Stabilna bolest (engl. *stable disease*, SD)	Primijenite još jedan ciklus lijeka Ebvallo s istim HLA ograničenjem. Ako sljedeći ciklus također rezultira SD-om, primijenite Ebvallo s drugačijim HLA ograničenjem.
Progresivna bolest (engl. *progressive disease*, PD)	Primijenite još jedan ciklus lijeka Ebvallo s drugačijim HLA ograničenjem.
Neodređen odgovor (engl. *indeterminate response*, IR)	Primijenite još jedan ciklus lijeka Ebvallo s istim HLA ograničenjem. Ako sljedeći ciklus također rezultira IR-om, primijenite Ebvallo s drugačijim HLA ograničenjem.

[a] Potpuni odgovor na kraju ciklusa praćen djelomičnim odgovorom ili drugim odgovorom u bilo kojem sljedećem ciklusu smatra se progresivnom bolešću.

Praćenje
Preporučuje se praćenje vitalnih znakova neposredno prije svake injekcije lijeka Ebvallo, unutar 10 minuta nakon završetka injekcije i 1 sat nakon početka injekcije (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza
Ako bolesnik propusti dozu, propuštenu dozu treba dati što je prije moguće.

Posebne populacije

Starije osobe
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od ≥ 65 godina (vidjeti dio 5.1). Ebvallo treba primjenjivati s oprezom u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije jetre i bubrega
Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Doziranje i primjena u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 2 godine i starijih isti su kao i u odraslih bolesnika.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Ebvallo u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 2 godine nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ebvallo je samo za intravensku primjenu.

Primjena
- Primijenite Ebvallo kao jednu dozu intravenski nakon razrjeđivanja.
- Spojite štrcaljku s konačnim lijekom na bolesnikov intravenski (i.v.) kateter i ubrizgavajte tijekom 5 do 10 minuta.
- Nakon što se Ebvallo potpuno primijeni iz štrcaljke, isperite intravensku liniju sa ≥ 10 ml otopine za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %).

Za detaljne upute o pripremi, slučajnom izlaganju i zbrinjavanju lijeka vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Moraju se primjenjivati zahtjevi sljedivosti za lijekove za naprednu terapiju temeljene na stanicama. Da bi se osigurala sljedivost, naziv lijeka, broj serije i ime liječenog bolesnika treba čuvati 30 godina nakon isteka roka valjanosti lijeka.

Reakcija razbuktavanja tumora (engl. *tumour flare reaction*, TFR)

Pri primjeni lijeka Ebvallo pojavio se TFR, općenito unutar prvih nekoliko dana nakon primanja terapije. TFR se javlja kao akutna upalna reakcija koja zahvaća mjesta tumora i može uključivati iznenadno i bolno povećanje veličine tumora ili povećanje limfnih čvorova zahvaćenih bolešću. TFR može oponašati progresiju bolesti.

Bolesnici s velikim tumorskim opterećenjem prije liječenja izloženi su riziku od teškog TFR-a. Ovisno o lokaciji tumora ili limfadenopatije, mogu nastati komplikacije (npr. respiratorni distres i kognitivni poremećaji) zbog masovnog učinka, uključujući kompresiju/opstrukciju susjednih anatomskih struktura. Za one bolesnike kod kojih bi lokacija tumora mogla dovesti do komplikacija, prije primjene lijeka Ebvallo može se razmotriti primjena analgetika, nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) ili lokalizirane radioterapije. Potrebno je pomno pratiti bolesnike da bi se uočili znakovi i simptomi

TFR-a, osobito tijekom prvog ciklusa.

Bolest presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GvHD)

Nakon liječenja lijekom Ebvallo prijavljen je GvHD. To bi moglo biti povezano sa smanjenjem ili prekidom imunosupresivnih terapija za liječenje PTLD-a, a ne s izravnim djelovanjem lijeka Ebvallo. Potrebno je razmotriti korist liječenja lijekom Ebvallo u odnosu na rizik od mogućeg GvHD-a. Bolesnike treba nadzirati da bi se uočili znakovi i simptomi GvHD-a, kao što su kožni osip, abnormalni jetreni enzimi u krvi, žutica, mučnina, povraćanje, proljev i krvave stolice.

Odbacivanje transplantiranog solidnog organa

Nakon liječenja lijekom Ebvallo prijavljeno je odbacivanje transplantiranog solidnog organa. Liječenje lijekom Ebvallo može povećati rizik od odbacivanja kod primatelja transplantiranog solidnog organa. To bi moglo biti povezano sa smanjenjem ili prekidom imunosupresivnih terapija za liječenje PTLD-a, a ne s izravnim djelovanjem lijeka Ebvallo. Potrebno je razmotriti korist liječenja lijekom Ebvallo u odnosu na rizik od mogućeg odbacivanja transplantiranog solidnog organa prije početka liječenja. Potrebno je pratiti bolesnike da bi se uočili znakovi i simptomi odbacivanja transplantiranog solidnog organa.

Odbacivanje transplantirane koštane srži

Postoji potencijalni rizik od odbacivanja transplantirane koštane srži na temelju humoralno ili stanično posredovanih imunoloških reakcija. U kliničkim ispitivanjima nije zabilježen nijedan slučaj odbacivanja transplantirane koštane srži. Potrebno je pratiti bolesnike da bi se uočili znakovi i simptomi odbacivanja transplantirane koštane srži.

Sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS)

Nakon liječenja lijekom Ebvallo prijavljen je CRS. Potrebno je pratiti bolesnike da bi se uočili znakovi i simptomi CRS-a, kao što su pireksija, zimica, hipotenzija i hipoksija. Dijagnoza CRS-a zahtijeva isključivanje drugih uzroka sistemskog upalnog odgovora, uključujući infekciju. CRS treba liječiti prema odluci liječnika, na temelju kliničke slike bolesnika.

Sindrom neurotoksičnosti povezan s izvršnim stanicama imunološkog sustava (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS)

Nakon liječenja lijekom Ebvallo prijavljen je ICANS. Potrebno je pratiti bolesnike da bi se uočili znakovi i simptomi ICANS-a, kao što su smanjena razina svijesti, konfuzija, napadaji i cerebralni edem. Dijagnoza ICANS-a zahtijeva isključivanje drugih uzroka.

Reakcije povezane s infuzijom

Nakon injekcije lijeka Ebvallo, prijavljene su reakcije povezane s infuzijom kao što su pireksija i nekardijalna bol u prsnom košu. Potrebno je pratiti bolesnike najmanje 1 sat nakon liječenja da bi se uočili znakovi i simptomi reakcija povezanih s infuzijom.

Reakcije preosjetljivosti

Zbog prisutnosti dimetilsulfoksida (DMSO) u lijeku Ebvallo mogu se pojaviti ozbiljne reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksu.

Prijenos uzročnika infekcije

Ebvallo se dobiva iz krvnih stanica ljudskih donora. Donori se podvrgavaju probiru i testiranju radi utvrđivanja da su negativni na relevantne uzročnike prenosivih bolesti i na bolesti, uključujući HBV, HCV i HIV. Iako se serije tabelekleucela testiraju na sterilnost, mikoplazmu i slučajne uzročnike,

postoji rizik prijenosa uzročnika infekcija.

Određene serije tabelekleucela proizvedene su od donora koji su pozitivni na citomegalovirus (CMV). Sve serije su testirane radi osiguravanja da nema slučajnih uzročnika, uključujući CMV. Tijekom kliničkog razvoja, serije tabelekleucela dobivene od donora pozitivnih na CMV davane su CMV-negativnim bolesnicima kada odgovarajuća serija dobivena od CMV-seronegativnih donora nije bila dostupna; u toj subpopulaciji nisu primijećene serokonverzije.

Zdravstveni radnici koji primjenjuju Ebvallo moraju, stoga, pratiti bolesnike radi uočavanja znakova i simptoma infekcija nakon liječenja i, ako je potrebno, odgovarajuće ih liječiti.

Darivanje krvi, organa, tkiva i stanica

Bolesnici liječeni lijekom Ebvallo ne smiju darivati krv, organe, tkiva i stanice za transplantaciju.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Starija populacija

Za stariju populaciju dostupni su samo ograničeni podaci. Na temelju dostupnih podataka, starija populacija (≥ 65 godina) može biti izložena povećanom riziku od ozbiljnih štetnih događaja koji dovode do hospitalizacije/produžene hospitalizacije, psihijatrijskih poremećaja, krvožilnih poremećaja te infekcija i infestacija. Ebvallo treba primjenjivati s oprezom u starijih bolesnika.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

Imunosupresivne i citotoksične terapije

Određeni istodobno ili nedavno primijenjeni lijekovi uključujući kemoterapiju (sistemsku ili intratekalnu), terapije temeljene na protutijelima na T-stanice, ekstrakorporalnu fotoferezu ili brentuksimab vedotin mogli bi potencijalno utjecati na djelotvornost lijeka Ebvallo. Ebvallo se smije primijeniti tek nakon odgovarajućeg razdoblja eliminacije takvih terapija.

Za bolesnike koji primaju kroničnu terapiju kortikosteroidima, dozu tih lijekova treba smanjiti onoliko koliko je klinički sigurno i prikladno; preporučuje se ne više od 1 mg/kg na dan prednizona ili ekvivalenta. Ebvallo nije procijenjen u bolesnika koji su primali doze kortikosteroida veće od 1 mg/kg dnevno prednizona ili ekvivalenta.

U kliničkim ispitivanjima bolesnici su primali ciklosporin, takrolimus, sirolimus i druge imunosupresivne terapije u najnižoj dozi koja se smatra klinički sigurnom i prikladnom.

Protutijela koja ciljaju CD20

Budući da su *in vitro* podaci karakterizacije pokazali odsutnost ekspresije CD20 na tabelekleucelu, ne očekuje se da će liječenje anti-CD20 protutijelima utjecati na aktivnost tabelekleucela.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni tabelekleucela u trudnica. Nisu provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti tabelekleucela na životinjama. Nije poznato može li se tabelekleucel prenijeti na fetus ili može li uzrokovati oštećenje fetusa kada se primjenjuje trudnici. Ne

preporučuje se koristiti lijek Ebvallo tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Trudnice treba upozoriti na moguće rizike za fetus.

Nema dovoljno podataka o izloženosti da bi se dala preporuka u vezi s trajanjem kontracepcije nakon liječenja lijekom Ebvallo.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se tabelekleucel u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Žene koje doje treba upozoriti na moguće rizike za dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja tabelekleucelom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju tabelekleucela na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ebvallo malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima, npr. omaglica, umor (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave bile su pireksija (31,1 %), proljev (26,2 %), umor (23,3 %), mučnina (18,4 %), anemija (16,5 %), smanjen apetit (15,5 %), hiponatrijemija (15,5 %), bol u abdomenu (14,6 %), smanjen broj neutrofila (14,6 %), smanjen broj bijelih krvnih stanica (14,6 %), povišena aspartat aminotransferaza (13,6 %), konstipacija (12,6 %), povišena alanin aminotransferaza (11,7 %), povišena alkalna fosfataza u krvi (11,7 %), hipoksija (11,7 %), dehidracija (10,7 %), hipotenzija (10,7 %), začepljenost nosa (10,7 %) i osip (10,7 %). Najozbiljnije nuspojave bile su reakcija razbuktavanja tumora (1 %) i bolest presatka protiv primatelja (4,9 %).

Tablični popis nuspojava

Baza podataka o sigurnosti sastoji se od podataka od 340 bolesnika (EBV^+ PTLD i druge bolesti povezane s EBV-om) iz kliničkih ispitivanja, protokola proširenog pristupa i zahtjeva za milosrdnu primjenu (engl. *compassionate use requests*). Učestalosti nuspojava izračunate su u 103 bolesnika iz ispitivanja ALLELE i ispitivanja EBV-CTL-201 za koje su prikupljeni svi događaji (ozbiljni i oni koji nisu bili ozbiljni). U preostalom dijelu programa kliničkog razvoja prikupljeni su samo ozbiljni događaji. Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima prikazane su u Tablici 2. Nuspojave su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalosti su definirane kao: vrlo često (≥ 1/10); često (≥ 1/100 i < 1/10); manje često (≥ 1/1000 i < 1/100); rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000); vrlo rijetko (< 1/10 000).

Tablica 2: Nuspojave uočene s lijekom Ebvallo

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	Infekcija gornjih dišnih puteva Kožne infekcije	Često Često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Tumorska bol Reakcija razbuktavanja tumora	Često Često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija Febrilna neutropenija	Vrlo često Često
Poremećaji imunološkog sustava	Bolest presatka protiv primatelja[a]	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Smanjen apetit Hiponatrijemija	Vrlo često Vrlo često

Klasifikacija organskih sustava	Nuspojava	Učestalost
	Dehidracija Hipomagnezijemija Hipokalijemija Hipokalcijemija	Vrlo često Često Često Često
Psihijatrijski poremećaji	Stanje konfuzije Delirij Dezorijentiranost	Često Često Često
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica Glavobolja Smanjena razina svijesti Pospanost Periferna senzorna neuropatija	Često Često Često Često Često
Srčani poremećaji	Tahikardija	Često
Krvožilni poremećaji	Hipotenzija Navala vrućine Cijanoza	Vrlo često Često Često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Hipoksija Nazalna kongestija Zviždanje pri disanju u plućima Pneumonitis Sindrom kašlja gornjih dišnih puteva Plućno krvarenje	Vrlo često Vrlo često Često Često Često Često
Poremećaji probavnog sustava	Proljev Mučnina Bol u abdomenu[b] Konstipacija Kolitis Distenzija abdomena Vjetrovi Dishezija	Vrlo često Vrlo često Vrlo često Vrlo često Često Često Često Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip[c] Svrbež Ulkus na koži Hipopigmentacija kože	Vrlo često Često Često Često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mišićna slabost Artralgija Bol u leđima Mialgija Artritis Ukočenost zglobova Nekroza mekog tkiva	Često Često Često Često Često Često Često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Pireksija Umor Zimica Bol u prsnom košu[d] Bol Lokalizirani edem Opće pogoršanje tjelesnog zdravlja	Vrlo često Vrlo često Često Često Često Često Često
Pretrage	Smanjen broj neutrofila Smanjen broj bijelih krvnih stanica Povišena aspartat aminotransferaza Povišena alanin aminotransferaza Povišena alkalna fosfataza u krvi Smanjen broj limfocita Povišen kreatinin u krvi Povišena laktat dehidrogenaza u krvi Smanjen broj trombocita Smanjen fibrinogen u krvi	Vrlo često Vrlo često Vrlo često Vrlo često Vrlo često Često Često Često Često Često
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Postproceduralni edem	Često

[a] Bolest presatka protiv primatelja (GvHD) uključuje GvHD u gastrointestinalnom traktu, GvHD u jetri, makulopapulozni osip (kožni GvHD)
[b] Bol u abdomenu uključuje bol u abdomenu, nelagodu u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena
[c] Osip uključuje osip, eritematozni osip, makulopapulozni osip, pustularni osip
[d] Bol u prsnom košu uključuje mišićno-koštanu bol u prsnom košu, nekardijalnu bol u prsnom košu

Opis odabranih nuspojava

Reakcija razbuktavanja tumora (engl. tumour flare reaction, TFR)
Reakcija razbuktavanja tumora prijavljena je u 1 bolesnika (1 %). Događaj je bio 3. stupnja i bolesnik se oporavio. Početak je bio na dan primanja doze, a trajanje je bilo 60 dana.

Bolest presatka protiv primatelja (engl. graft-versus-host disease, GvHD)
GvHD je prijavljen u 5 (4,9 %) bolesnika. Dva (40 %) bolesnika imala su događaje stupnja 1, 1 bolesnik (20 %) imao je stupanj 2, 1 bolesnik (20 %) imao je stupanj 3, a 1 (20 %) bolesnik imao je događaj stupnja 4. Nije bilo prijavljenih smrtnih slučajeva. Četiri (80 %) bolesnika oporavila su se od GvHD-a. Medijan vremena do pojave bio je 42 dana (raspon: 8 do 44 dana). Medijan trajanja bio je 35 dana (raspon: 7 do 133 dana).

Imunogenost

S lijekom Ebvallo postoji mogućnost imunogenosti. Trenutačno nema podataka koji bi ukazivali da mogućnost imunogenosti na lijek Ebvallo utječe na sigurnost ili djelotvornost.

Pedijatrijska populacija

Postoje ograničeni podaci za pedijatrijske bolesnike (vidjeti dio 5.1). Osam bolesnika bilo je u dobi od ≥ 2 do < 6 godina, 16 bolesnika bilo je u dobi od ≥ 6 do < 12 godina, 17 bolesnika bilo je u dobi od ≥ 12 do < 18 godina. Učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece bile su slične onima u odraslih. Nuspojave povišene alanin aminotransferaze, povišene aspartat aminotransferaze i osteomijelitisa prijavljene su kao ozbiljne samo u pedijatrijskih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju lijekom Ebvallo.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: ostali antineoplastici, ATK oznaka: L01XL09.

Mehanizam djelovanja

Ebvallo je alogena imunoterapija T-stanicama specifična za EBV koja cilja i eliminira stanice zaražene EBV-om na način koji je ograničen s obzirom na HLA. Ebvallo ima mehanizam djelovanja ekvivalentan onom koji pokazuju endogene cirkulirajuće T-stanice u donorima iz kojih potječe lijek. T-stanični receptor svake klonske populacije unutar lijeka Ebvallo prepoznaje peptid EBV-a u kompleksu sa specifičnom molekulom HLA na površini ciljnih stanica (restrikcijski HLA alel) i omogućuje lijeku da ispoljava citotoksičnu aktivnost protiv stanica zaraženih EBV-om.

Farmakodinamički učinci

U više kliničkih ispitivanja, sistemske razine citokina IL-1β, IL-2, IL-6 i TNFα nisu se značajnije promijenile u odnosu na početnu vrijednost nakon primjene lijeka Ebvallo.

Klinička djelotvornost i sigurnost

ALLELE je multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 3 u tijeku sa jednom skupinom bolesnika u 43 odrasla i pedijatrijska bolesnika sa EBV^+ PTLD nakon transplantacije solidnog organa (engl. *solid organ transplant*, SOT) ili transplantacije hematopoetskih matičnih stanica (engl. *haematopoietic cell transplant*, HCT) nakon neuspjeha prethodne terapije. Bolesnici su raspoređeni u unaprijed određene skupine na temelju vrste transplantacije i neuspjeha liječenja prethodnom terapijom za EBV^+ PTLD. Kohorta SOT (29 bolesnika) sastojala se od bolesnika sa SOT s neuspjehom monoterapije rituksimabom (13 bolesnika) i bolesnika sa SOT s neuspjehom rituksimaba plus kemoterapije (SOT-R+C, 16 bolesnika). Kohorta HCT (14 bolesnika) sastojala se od bolesnika s HCT kod kojih rituksimab nije bio uspješan. Bolesnici koji su ispunjavali uvjete imali su prethodni HCT ili SOT (bubrezi, jetra, srce, pluća, gušterača, tanko crijevo ili bilo koja kombinacija), dijagnozu EBV^+ PTLD dokazanu biopsijom s radiografski mjerljivom bolesti i neuspjeh monoterapije rituksimabom ili rituksimaba s bilo kojim istodobno ili sekvencijalno primijenjenim režimom kemoterapije za liječenje EBV^+ PTLD. Najčešće primjenjivana kombinacija kemoterapije bila je ciklofosfamid, doksorubicinklorid, vinkristinsulfat i prednizon. Isključeni su bolesnici s bolešću presatka protiv primatelja (GvHD) stupnja ≥ 2, aktivnim PTLD-om središnjeg živčanog sustava (SŽS), Burkittovim limfomom, klasičnim Hodgkinovim limfomom ili bilo kojim T-staničnim limfomom. Bolesnici su primali standardnu profilaktičku antivirusnu terapiju do 30 dana nakon posljednje doze lijeka Ebvallo. Demografska i početna obilježja iz kohorti navedenih u SOT-R+C i HCT sažeta su u tablici 3.

Tablica 3: Sažetak demografskih i početnih obilježja u ispitivanju ALLELE iz kohorti SOT-R+C i HCT.

	Ebvallo SOT EBV^{+} PTLD[a,b]	Ebvallo HCT EBV^{+} PTLD[a]
	Nakon rituksimaba i kemoterapije (N = 16)	**Nakon rituksimaba (N = 14)**
Dob		
Medijan godina (min, maks)	39,2 (16,7; 81,5)	51,9 (3,2; 73,2)
Muškarci, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
Status ECOG (dob ≥ 16)[c]		
bolesnika u dobnoj skupini	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Nedostaje	1 (6,3)	0
Bodovi Lansky (dob < 16)[c]		
bolesnika u dobnoj skupini	0	1
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
Povišeni LDH (dob ≥ 16), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
Prognostički indeks prilagođen PTLD-u[d] (dob ≥ 16), n (%)		
Niski rizik	1 (6,3)	1 (7,7)
Srednji rizik	6 (37,5)	6 (46,2)
Visoki rizik	8 (50,0)	6 (46,2)
Nepoznato	1 (6,3)	0
PTLD morfologija/histologija, n (%)		
DLBCL	10 (62,5)	10 (71,4)
Ostalo[e]	4 (25,0)	3 (21,4)
Plazmablastični limfom	2 (12,5)	1 (7,1)
Ekstranodalna bolest	13 (81,3)	9 (64,3)
Prethodne terapije		
Medijan broja prethodnih sistemskih terapija (min, maks)	2,0 (1; 5)	1,0 (1; 4)
Monoterapija rituksimabom, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Monoterapija rituksimabom kao prva linija, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Režim koji uključuje kemoterapiju[f], n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DLBCL = difuzni B-velikostanični limfom; EBV^{+} PTLD = posttransplantacijska limfoproliferativna bolest pozitivna na Epstein-Barrov virus; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HCT = transplantacija hematopoetskih matičnih stanica; LDH = laktat dehidrogenaza; maks = maksimum; min = minimum; SOT = transplantirani solidni organ; SOT-R+C = bolesnici sa SOT koji nisu imali uspješnu terapiju rituksimabom i kemoterapijom.

[a] Bolesnici su primili najmanje jednu dozu lijeka Ebvallo.

[b] Vrste SOT-a uključivale su bubrege, srce, jetru, pluća, gušteraču, crijeva i više unutarnjih organa.

[c] Postoci za bodove ECOG i Lansky bili su temeljeni na broju bolesnika u odgovarajućoj dobnoj skupini.

[d] Rizik od bolesti za bolesnike s PTLD-om procijenjen je na početku korištenjem prognostičkog indeksa prilagođenog PTLD-u (na temelju dobi, statusa ECOG i razine LDH u serumu).

[e] Morfologije koje nisu jasno DLBCL ili plazmablastični limfom kategorizirane su kao Ostalo i bile su u skladu s PTLD-om.

[f] Režimi kemoterapije također su se mogli kombinirati s rituksimabom ili drugim imunoterapijskim lijekovima.

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je stopa objektivnog odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) prema procjeni neovisne ocjene onkološkog odgovora (engl. *independent oncologic response adjudication*, IORA), korištenjem kriterija Lugano klasifikacije s modifikacijom kriterija odgovora limfoma na imunomodulatornu terapiju (LYRIC). ORR je dobiven nakon primjene lijeka Ebvallo sa do 2 različita HLA ograničenja (jedna promjena ograničenja). Za svakog bolesnika odabran je lijek Ebvallo iz postojećeg inventara lijeka na temelju odgovarajućeg HLA ograničenja. Plan liječenja sastojao se od primjene lijeka Ebvallo intravenskom injekcijom u dozi od 2×10^6 vijabilnih T-stanica/kg 1., 8. i 15. dana, nakon čega je uslijedilo promatranje do 35. dana tijekom kojeg je odgovor procijenjen približno 28. dana. Broj ciklusa primjene lijeka Ebvallo u bolesnika određen je odgovorom na liječenje kao što je prikazano u Tablici 1 (vidjeti dio 4.2). Sedamnaest (39,5 %) bolesnika zahtijevalo je liječenje serijom lijeka Ebvallo koja je imala drugačije HLA ograničenje

(promjena ograničenja). Od tih 17 bolesnika, 15 je imalo jednu promjenu ograničenja, 2 su imala 2 promjene ograničenja i 5 (29,4 %) bolesnika postiglo je prvi odgovor nakon prve promjene ograničenja. Tablica 4 sažeto prikazuje rezultate djelotvornosti iz navedenih kohorti SOT-R+C i HCT.

Tablica 4: Sažetak rezultata djelotvornosti u ispitivanju ALLELE iz kohorti SOT-R+C i HCT

	Ebvallo SOT EBV$^+$ PTLD[a]	**Ebvallo HCT EBV$^+$ PTLD[a]**
	Nakon rituksimaba i kemoterapije (N = 16)	**Nakon rituksimaba (N = 14)**
Stopa objektivnog odgovora[b, c], n (%) **95 % CI**	9 (56,3) 29,9; 80,2	7 (50,0) 23,0; 77,0
Najbolji ukupni odgovor[c], n (%)		
Potpuni odgovor	5 (31,3)	6 (42,9)
Djelomični odgovor	4 (25,0)	1 (7,1)
Stabilna bolest	0	3 (21,4)
Progresivna bolest	4 (25,0)	2 (14,3)
Nije procjenjivo	3 (18,8)	2 (14,3)
Vrijeme do odgovora[c] (prvi potpuni odgovor ili djelomični odgovor)		
Medijan (min, maks) vremena do odgovora, u mjesecima	1,1 (0,7; 4,1)	1,0 (1,0; 4,7)
Trajanje odgovora[c]		
Medijan (min, maks) praćenja odgovora, u mjesecima	2,3 (0,8; 15,2)	15,9 (1,3; 23,3)
Medijan DOR, u mjesecima (95 % CI)	15,2 (0,8; 15,2)	23,0 (15,9; NP)
Bolesnici s dugotrajnim odgovorom (DOR > 6 mjeseci), n	4	6
Medijan trajanja potpunog odgovora, u mjesecima (95 % CI)	14,1 (6,8; NP)	23,0 (15,9; NP)

CI = interval pouzdanosti; DOR = trajanje odgovora; EBV$^+$ PTLD = posttransplantacijska limfoproliferativna bolest pozitivna na Epstein-Barrov virus; HCT = transplantacija hematopoetskih matičnih stanica; KM = Kaplan-Meier; maks = maksimum; min = minimum; NP = nije procjenjivo; SOT = transplantirani solidni organ; SOT-R+C = bolesnici sa SOT koji nisu imali uspješnu terapiju rituksimabom i kemoterapijom.
[a] Bolesnici su primili najmanje jednu dozu lijeka Ebvallo.
[b] Stopa objektivnog odgovora bila je udio bolesnika koji su postigli odgovor (potpuni odgovor ili djelomični odgovor).
[c] Odgovor procijenjen neovisnom ocjenom onkološkog odgovora (IORA).

Posebne populacije

Starije osobe
Na temelju ograničenih podataka nisu uočene sveukupne razlike u djelotvornosti između bolesnika u dobi od ≥ 65 godina i mlađih. Sedamnaest bolesnika bilo je u dobi od ≥ 65 do < 75 godina, 3 bolesnika su bila u dobi od ≥ 75 do < 85 godina, niti jedan bolesnik nije bio u dobi od ≥ 85 godina.

Pedijatrijska populacija
Pedijatrijski bolesnici sa EBV$^+$ PTLD u dobi od 2 godine i stariji liječeni su lijekom Ebvallo. Osam bolesnika bilo je u dobi od ≥ 2 do < 6 godina, 16 bolesnika bilo je u dobi od ≥ 6 do < 12 godina, 17 bolesnika bilo je u dobi od ≥ 12 do < 18 godina. Na temelju ograničenih podataka, rezultati djelotvornosti i sigurnosti u pedijatrijskih bolesnika bili su u skladu s onima u odraslih.

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ebvallo u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju posttransplantacijskog limfoproliferativnog poremećaja povezanog s Epstein-Barrovim virusom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.
Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon primjene lijeka Ebvallo, cirkulirajući citotoksični T-limfociti koji ciljaju EBV pokazuju medijan povećanja od 1,33 puta od početka do vršne ekspanzije. Bolesnici koji su odgovorili pokazuju medijan povećanja od 1,74 puta, dok bolesnici koji nisu odgovorili pokazuju medijan smanjenja od 0,67 puta. Specifično vrijeme te ekspanzije uvelike varira među bolesnicima; međutim, pokazalo se da je vršna ekspanzija u korelaciji s odgovorom na Ebvallo.

Ebvallo je lijek s *ex vivo* ekspandiranim T-stanicama koji nije genetski modificiran. Stoga su priroda i namjena lijeka takve da konvencionalna ispitivanja uključujući apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje nisu primjenjiva.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega i jetre
Sigurnost i djelotvornost tabelekleucela nisu ispitivane u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Međutim, smatra se da je utjecaj oštećenja funkcije bubrega ili jetre na farmakokinetiku tabelekleucela vrlo malo vjerojatan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ebvallo se sastoji od ljudskih T-stanica koje nisu genetski modificirane; stoga, *in vitro* analize i ispitivanja na *ex vivo* modelima ili *in vivo* modelima ne mogu točno procijeniti i predvidjeti toksikološka svojstva tog lijeka kod ljudi. Stoga, nisu provedena konvencionalna ispitivanja toksičnosti, kancerogenosti, genotoksičnosti, mutagenosti i reproduktivne toksikologije s lijekom Ebvallo.

Ispitivanja provedena na modelima životinja s imunodeficijencijom za EBV^+ PTLD nisu otkrila očite znakove toksičnosti (npr. gubitak aktivnosti ili gubitak tjelesne težine) povezane s jednom dozom lijeka Ebvallo.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Dimetilsulfoksid
Ljudski serumski albumin
Fiziološka otopina s fosfatnim puferom

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

5 godine kada se skladišti u fazi pare tekućeg dušika na ≤ -150 °C. Datum proizvodnje serije lijeka (engl. *manufacturing date*, MFD) nalazi se na bočici. Rok valjanosti naveden je na Listu s informacijama o seriji (LIS) i kutiji.

Lijek treba odmrznuti i razrijediti unutar 1 sata od početka odmrzavanja. Primjena mora biti dovršena unutar 3 sata od početka odmrzavanja (vidjeti dio 6.6).

Čuvati između 15 °C i 25 °C nakon dovršetka odmrzavanja i razrjeđivanja. Lijek zaštititi od svjetlosti. Ne ponovno zamrzavati. Ne zračiti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Kutija s lijekom Ebvallo mora se čuvati u fazi pare tekućeg dušika na ≤ -150 °C do neposredno prije pripreme za primjenu. Isporučen spremnik pare tekućeg dušika može održavati odgovarajuću temperaturu od zatvaranja spremnika do planirane doze. Potrebno je redovito pratiti temperaturu. Dopuštena su tri odstupanja temperature do -80 °C.

Uvjete čuvanja nakon odmrzavanja i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ebvallo se isporučuje u začepljenim bočicama volumena 2 ml od cikloolefinskog kopolimera sa zatvaračem od termoplastičnog elastomera, koje sadrže 1 ml stanične disperzije koji se može isporučiti.

Kartonska kutija sadrži različiti broj bočica (između 1 i 6 bočica) u skladu s potrebnom dozom za pojedinog bolesnika.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Ebvallo moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica i naočala) da izbjegnu mogući prijenos zaraznih bolesti.

Priprema prije primjene

Identitet bolesnika mora odgovarati identifikatorima bolesnika (PFPIN i ID bolesnika u ustanovi) na priloženom Ebvallo Listu s informacijama o seriji (LIS) i kutiji. Provjera podudarnosti lijeka i bolesnika mora se izvršiti uspoređivanjem informacija na LIS-u s 1) kutijom (podudarnost PFPIN-a i broja FDP) i 2) naljepnicom na bočici (podudarnost broja serije i ID-a donora). Nemojte pripremati ili primjenjivati lijek Ebvallo ako se ne može potvrditi identitet bolesnika ili podudarnost lijeka i bolesnika. Prije odmrzavanja uvjerite se da su dovršeni potrebni izračuni doze (vidjeti dio 4.2), da je dostupan sav materijal potreban za pripremu doze te da je bolesnik prisutan i klinički procijenjen.

Materijal potreban za pripremu doze
- Sterilne štrcaljke:
  - Štrcaljka za doziranje (odaberite veličinu štrcaljke koja može sadržavati potrebno otapalo [vidjeti *Pripremite otapalo*] i volumen stanične disperzije)
  - Štrcaljka za izvlačenje lijeka [odaberite veličinu štrcaljke koja može prikladno mjeriti i sadržavati izračunat volumen potrebne stanične disperzije (vidjeti dio 4.2)]
- Otapalo (sterilna, nepirogena otopina za injekciju s više elektrolita tipa 1 pH 7,4)
- Aseptični materijal za prijenos lijeka (igle za štrcaljku bez filtra, veličine 18 G, Luer Lock adapter, Luer Lock kapica)

Pripremite otapalo
- Odaberite odgovarajući volumen otapala (30 ml za tjelesnu težinu bolesnika ≤ 40 kg; 50 ml za tjelesnu težinu bolesnika > 40 kg).
- Aseptično uvucite odabrani volumen otapala u štrcaljku za doziranje.

Odmrzavanje
- Postupak otapanja lijeka Ebvallo može započeti kada je bolesnik prisutan i klinički procijenjen.
- Izvadite kutiju iz faze pare tekućeg dušika na ≤ -150 °C.

- Zamrznutu(e) bočicu(e) lijeka Ebvallo potrebno je staviti u sterilnu vrećicu tijekom odmrzavanja radi zaštite od kontaminacije i odmrzavati uspravno u vodenoj kupelji na 37 °C ili suhoj komori za odmrzavanje.
- Zabilježite početak vremena odmrzavanja. Dok se lijek odmrzava, lagano vrtite bočicu(e) s lijekom dok se vidljivo potpuno ne odmrzne (približno 2,5 do 15 minuta). Lijek treba izvaditi iz uređaja za odmrzavanje odmah po završetku odmrzavanja.
- Priprema doze mora biti dovršena u roku od 1 sata od početka odmrzavanja.
- Odmrznuti ili pripremljeni lijek ne smije se ponovno zamrzavati. Ne zračiti.

Razrjeđivanje i priprema doze
- Nježno preokrećite bočicu(e) dok se stanična disperzija ne promiješa.
- Aseptično izvucite potrebni volumen stanične disperzije iz isporučene(ih) bočice(a) lijeka u štrcaljku za izvlačenje lijeka pomoću igle bez filtra, veličine 18 G (vidjeti dio 4.2).
- Aseptično prenesite staničnu disperziju iz štrcaljke za izvlačenje lijeka u štrcaljku za doziranje (prethodno napunjenu otapalom). Uvjerite se da je cijeli sadržaj prenesen iz štrcaljke za izvlačenje lijeka.
- Pregledajte razrijeđeni Ebvallo u štrcaljki za doziranje: stanična disperzija treba izgledati kao prozirna, mutna otopina. Ako se pojave vidljive nakupine, nastavite nježno miješati otopinu. Male nakupine staničnog materijala trebale bi se raspršiti nježnim ručnim miješanjem.
- Držite Ebvallo na temperaturi između 15 °C i 25 °C tijekom pripreme i primjene doze. Priprema doze mora biti dovršena u roku od 1 sata od početka odmrzavanja. Primjena mora biti dovršena u roku od 3 sata od početka odmrzavanja.

Mjere koje treba poduzeti u slučaju slučajnog izlaganja

U slučaju slučajnog izlaganja, treba se pridržavati lokalnih smjernica o rukovanju materijalom ljudskog podrijetla, što može uključivati pranje kontaminirane kože i skidanje kontaminirane odjeće. Radne površine i materijal koji je potencijalno bio u kontaktu s lijekom Ebvallo moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinficijensom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti za zbrinjavanje lijeka

S neiskorištenim lijekom i svim materijalom koji je bio u kontaktu s lijekom Ebvallo (kruti i tekući otpad) mora se postupati i zbrinuti kao mogući infektivni otpad u skladu s lokalnim smjernicama o rukovanju materijalom ljudskog podrijetla.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1700/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 16. prosinca 2022

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

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

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	**Do datuma**
Radi osiguravanja primjerenog praćenja sigurnosti i djelotvornosti tabelekleucela u liječenju bolesnika sa EBV^+ PTLD, nositelj odobrenja će svake godine dostavljati ažurirane podatke o svim novim informacijama koje se tiču sigurnosti i djelotvornosti tabelekleucela.	Godišnje (s ponovnom procjenom)
Neintervencijsko ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PASS): Opservacijsko ispitivanje sigurnosti nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet radi opisivanja sigurnosti i učinkovitosti tabelekleucela u bolesnika s posttransplantacijskom limfoproliferativnom bolešću pozitivnom na Epstein-Barrov virus u stvarnom okruženju u Europi.	Podnošenje plana ispitivanja: u roku od 3 mjeseca od odobrenja za stavljanje lijeka u promet Izvješća o napretku ispitivanja: godišnje (s godišnjom ponovnom procjenom)
Radi dodatnog opisivanja dugoročne djelotvornosti i sigurnosti tabelekleucela u bolesnika sa EBV+ PTLD, nositelj odobrenja dostavit će konačne rezultate ispitivanja ATA129-EBV-302 koje je u tijeku: multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 3 tabelekleucela za ispitanike s transplantiranim solidnim organom ili alogenim hemapoetskim matičnim stanicama s posttransplantacijskom limfoproliferativnom bolešću pozitivnom na Epstein-Barrov virus nakon neuspjeha rituksimaba ili rituksimaba i kemoterapije.	Interim izvješća: s godišnjom ponovnom procjenom Konačno izvješće kliničkog ispitivanja: prosinac 2027.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Ebvallo $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ stanica/ml disperzija za injekciju
tabelekleucel (EBV-specifične vijabilne T-stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Alogena imunoterapija T-stanicama specifičnim za Epstein-Barrov virus (EBV). Jedna bočica sadrži 1 ml isporučivog volumena u koncentraciji od $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ vijabilnih T-stanica/ml u disperziji za injekciju.
Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: dimetilsulfoksid, ljudski serumski albumin, fiziološka otopina s fosfatnim puferom.
Pročitajte uputu o lijeku za daljnje informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Disperzija za injekciju

Kutija sadrži jednu dozu (između 1 bočice i 6 bočica) u skladu s potrebnom dozom za pojedinog bolesnika. Jedna bočica sadrži 1 ml isporučivog volumena.
Vidjeti stvarnu koncentraciju i List s informacijama o seriji (LIS) za izračun doze za bolesnika.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ne odmrzavati bočicu(e) dok bolesnik nije prisutan i čeka na dozu.
Prije odmrzavanja osigurajte:
1. Identifikatori bolesnika i podudarnost lijeka s bolesnikom su potvrđeni
2. Izračuni doze su dovršeni
3. Potreban materijal je dostupan
4. Bolesnik je spreman za primanje doze

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

ROK VALJANOSTI

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati zamrznuto u fazi pare tekućeg dušika na ≤ -150 °C do neposredno prije pripreme za primjenu. Ne ponovno zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal moraju se zbrinuti u skladu s lokalnim smjernicama o postupanju s otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francuska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1700/001

13. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

PFPIN:
ID bolesnika u ustanovi:
Broj serije:
Broj FDP:
Broj bočica:
Stvarna koncentracija: X,X × 10^7 vijabilnih T-stanica/ml
ID donora:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Nije primjenjivo.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

Nije primjenjivo.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

BOČICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ebvallo $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ stanica/ml disperzija za injekciju
tabelekleucel (EBV-specifične vijabilne T-stanice)
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

ROK VALJANOSTI

4. BROJ SERIJE, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

Serija XXXXXXXXXX
ID donora XXXX-XXXX-X

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

MFD
alogeno

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA LISTU S INFORMACIJAMA O SERIJI (LIS) PRILOŽENOM SVAKOJ POŠILJCI ZA JEDNOG BOLESNIKA

1. NAZIV LIJEKA

Ebvallo $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ stanica/ml disperzija za injekciju
tabelekleucel (EBV-specifične vijabilne T-stanice)

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Alogena imunoterapija T-stanicama specifičnim za Epstein-Barrov virus (EBV). Jedna bočica sadrži 1 ml isporučivog volumena u koncentraciji od $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ vijabilnih T-stanica/ml u disperziji za injekciju.
Ovaj lijek sadrži stanice ljudskog podrijetla.

Stvarna koncentracija navedena u nastavku treba se koristiti za izračun doze za bolesnika.

3. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA I DOZA LIJEKA

IZRAČUN DOZE ZA BOLESNIKA

Volumen otapala koji treba koristiti (ml) _____

Tjelesna težina bolesnika (kg) _____

× ciljana doza (2×10^6 vijabilnih T-stanica/kg) =

Vijabilne T-stanice koje treba primijeniti _____

÷

Stvarna koncentracija (vijabilne T-stanice/ml) _____

=

Potreban volumen odmrznute stanične disperzije (ml) _____

4. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ne odmrzavati bočicu(e) dok bolesnik nije prisutan i čeka na dozu.
Prije odmrzavanja osigurajte:
1. Identifikatori bolesnika i podudarnost lijeka s bolesnikom su potvrđeni
2. Izračuni doze su dovršeni
3. Potreban materijal je dostupan
4. Bolesnik je spreman za primanje doze

Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.

5. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Spremite ovaj dokument i imajte ga na raspolaganju prilikom pripreme za primjenu lijeka Ebvallo.

6. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati zamrznuto u fazi pare tekućeg dušika na ≤ -150 °C do neposredno prije pripreme za primjenu. Ne ponovno zamrzavati.

Sigurnost prijevoza i kvaliteta lijeka tijekom otpreme nadziru se putem pružatelja usluga prijevoza i otpreme. U vrijeme pripreme doze mora se potvrditi skladištenje lijeka na ≤ -150 °C. Osim toga, potrebno je provjeriti podudarnost lijeka i bolesnika uspoređivanjem informacija u ovom dokumentu s 1) kutijom (podudarnost PFPIN-a i broja FDP) i s 2) naljepnicom na bočici (podudarnost broja serije i ID-a donora).

7. ROK VALJANOSTI I DRUGE INFORMACIJE SPECIFIČNE ZA SERIJU

INFORMACIJE O ISPORUČENOJ SERIJI

Sljedeća serija je proizvedena i uključena u ovu pošiljku:

Broj serije		
ID donora		
Broj gotovog lijeka (engl. *Finished Drug Product*, FDP)		
Broj bočica		
Stvarna koncentracija (vijabilne T-stanice/ml)		
Rok valjanosti		
Markeri donora/doniranih stanica citomegalovirusa (CMV)	IgM protutijela	
	IgG protutijela	
	Testiranje nukleinske kiseline (engl. *nucleic acid testing*, NAT)	

HLA PROFIL SERIJE LIJEKA (ograničenja su **podebljane crvene boje**)

HLA	ALEL 1	ALEL 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

8. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE PRIMJENJIVO

Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal moraju se zbrinuti u skladu s lokalnim smjernicama o postupanju s otpadnim materijalom ljudskog podrijetla.

9. OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA

INFORMACIJE O BOLESNIKU

Pierre Fabre identifikacijski broj bolesnika (engl. *Pierre Fabre Patient Identification Number*, PFPIN)	
Identifikacija bolesnika u ustanovi	
Tjelesna težina bolesnika (kg)	
SEC	

10. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francuska

11. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1700/001

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ebvallo 2,8 × 10^7 – 7,3 × 10^7 stanica/ml disperzija za injekciju
tabelekleucel (EBV-specifične vijabilne T-stanice)

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego dobijete ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Ebvallo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego dobijete Ebvallo
3. Kako se daje Ebvallo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ebvallo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ebvallo i za što se koristi

Ebvallo sadrži djelatnu tvar tabelekleucel.

Tabelekleucel je alogeni imunoterapijski lijek T-stanicama. Zove se alogeni imunoterapijski lijek jer krvne stanice koje se koriste za izradu ovog lijeka potječu od ljudskih donora koji Vam nisu u srodstvu. Ebvallo se proizvodi u laboratoriju od T-stanica (vrsta bijelih krvnih stanica) od zdravog donora koji je imun na Epstein-Barrov virus. Te su stanice pojedinačno odabrane za bolesnika koji prima Ebvallo. Ebvallo se daje injekcijom u venu.

Ebvallo se koristi za liječenje rijetke vrste raka koja se naziva limfoproliferativna bolest nakon transplantacije pozitivna na Epstein-Barrov virus (engl. *Epstein-Barr virus positive post-transplant lymphoproliferative disease*, EBV^+ PTLD), u odraslih i djece u dobi od 2 godine i starije. Neki ljudi dožive to stanje mjesecima ili godinama nakon što su imali transplantaciju. Vjerojatno su bolesnici primili liječenje drugim lijekovima za to stanje, poput monoklonskih protutijela ili kemoterapije, prije nego što prime lijek Ebvallo.

2. Što morate znati prije nego dobijete Ebvallo

Ne smijete dobivati Ebvallo
- ako ste alergični na tabelekleucel ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). Ako mislite da ste možda alergični, zatražite savjet od svojeg liječnika.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego dobijete Ebvallo:
- ako ste imali transplantaciju solidnog organa ili koštane srži, tako da Vas liječnik može pratiti zbog znakova i simptoma odbacivanja transplantata.
- ako imate 65 godina ili više, tako da Vas liječnik može pratiti zbog mogućih ozbiljnih nuspojava. Ebvallo treba primjenjivati s oprezom u starijih bolesnika.

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri nakon što dobijete Ebvallo:

- ako imate znakove i simptome reakcije razbuktavanja tumora. Ovisno o mjestu tumora, Ebvallo može uzrokovati nuspojavu koja se naziva reakcija razbuktavanja tumora. Tumor ili povećani limfni čvorovi mogu iznenada postati bolni ili se povećati i mogu uzrokovati probleme organima koji se nalaze pored tumora. Reakcija razbuktavanja tumora općenito se javlja u prvih nekoliko dana nakon primanja lijeka Ebvallo. Vaš liječnik će Vas pratiti nakon prvih nekoliko doza kako bi vidio mogu li Vaš tumor ili limfni čvor postati dovoljno veliki da izazovu probleme. Liječnik Vam može dati druge lijekove za liječenje/sprječavanje reakcije razbuktavanja tumora.

- ako imate znakove i simptome bolesti presatka protiv primatelja (engl. *graft-versus-host disease*, GvHD). Takvi simptomi uključuju osip na koži, neuobičajene količine jetrenih enzima u krvi, žutilo kože, mučninu, povraćanje, proljev i krvavu stolicu.

- ako imate znakove i simptome ozbiljne imunološke reakcije koja se naziva sindrom otpuštanja citokina (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), kao što su vrućica, zimica, nizak krvni tlak i nedostatak zraka.

- ako imate znakove i simptome ozbiljne imunološke reakcije koja se zove sindrom neurotoksičnosti povezane s izvršnim stanicama imunološkog sustava (engl. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), kao što je smanjena razina svijesti, smetenost, napadaji i oticanje mozga.

- ako imate znakove i simptome reakcija povezanih s infuzijom, kao što je vrućica.

Sastojak lijeka Ebvallo koji se zove dimetilsulfoksid (DMSO) može izazvati alergijsku reakciju. Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vas pratiti radi uočavanja znakova i simptoma alergijske reakcije. Pogledajte dio 2. „Ebvallo sadrži natrij i dimetilsulfoksid (DMSO).“

Ebvallo je ispitan na prisutnost zaraznih mikroba, ali preostaje mali rizik od infekcije. Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vas pratiti radi uočavanja znakova i simptoma infekcije i pružiti Vam liječenje po potrebi.

Nakon liječenja lijekom Ebvallo ne smijete davati krv, organe, tkiva ili stanice.

Drugi lijekovi i Ebvallo
Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Prije nego što primite Ebvallo, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate bilo kakve lijekove poput kemoterapije ili kortikosteroida. Ako primate kemoterapiju, ovaj lijek može utjecati na to koliko dobro Ebvallo djeluje. Ako uzimate kortikosteroide, liječnik će Vam smanjiti dozu kortikosteroida.

Trudnoća, dojenje i plodnost
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego dobijete ovaj lijek. To je zato što učinci ovog lijeka kod trudnica ili dojilja nisu poznati i može štetiti Vašem nerođenom djetetu ili djetetu koje dojite. Ebvallo se ne preporučuje tijekom trudnoće i kod žena koje bi mogle zatrudnjeti ako ne koriste kontracepciju.

- Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni nakon što ste započeli liječenje lijekom Ebvallo, odmah se obratite svom liječniku.
- Razgovarajte sa svojim liječnikom o potrebi za kontracepcijom.
- Obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate dojiti. Vaš će Vam liječnik tada pomoći da odlučite hoćete li prestati dojiti ili prestati uzimati Ebvallo, uzimajući u obzir koristi dojenja djeteta i korist lijeka Ebvallo za majku.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ebvallo malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako primijetite promjene u razmišljanju ili razini budnosti nakon liječenja ovim lijekom, nemojte upravljati vozilima ni strojevima i odmah obavijestite svog liječnika.

Ebvallo sadrži natrij i dimetilsulfoksid (DMSO)
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 100 mg DMSO po ml. Pogledajte dio 2 „Upozorenja i mjere opreza".

3. Kako se daje Ebvallo

Ebvallo će Vam uvijek dati liječnik ili medicinska sestra u medicinskom centru.

Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vam dati Ebvallo injekcijom u venu. To obično traje 5 do 10 minuta za svaku injekciju.

Svaki ciklus liječenja sastoji se od 35 dana. Dobit ćete 1 injekciju tjedno tijekom 3 tjedna, nakon čega će uslijediti otprilike 2 tjedna promatranja da se vidi hoćete li trebati više od jednog ciklusa. Vaš liječnik će odlučiti o broju ciklusa koje ćete primiti na temelju toga kako Vaša bolest reagira na Ebvallo.

Prije nego dobijete Ebvallo
Vaš liječnik ili medicinska sestra pratit će Vaše vitalne znakove prije svake injekcije.

Nakon što dobijete Ebvallo
Vaš liječnik ili medicinska sestra pratit će Vaše vitalne znakove, uključujući krvni tlak, otprilike 1 sat nakon injekcije.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Odmah obavijestite svog liječnika ako dobijete bilo koju od sljedećih nuspojava nakon što ste primili Ebvallo:
- Reakcija razbuktavanja tumora sa simptomima kao što su nedostatak zraka, promjene u razmišljanju ili razini budnosti, bol na mjestu tumora, osjetljivi natečeni limfni čvorovi na mjestu tumora, vrućica niskog stupnja
- Bolest presatka protiv primatelja (GvHD) sa simptomima poput osipa na koži, neuobičajene količine jetrenih enzima u krvi, žutila kože, mučnine, povraćanja, proljeva i krvave stolice.

Druge moguće nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Vrućica
- Proljev
- Umor
- Mučnina
- Niske razine crvenih krvnih stanica (anemija)
- Smanjen apetit
- Snižene razine natrija u krvi
- Bol ili nelagoda u trbuhu

- Smanjen broj bijelih krvnih stanica (uključujući neutrofile)
- Povećani jetreni enzimi u krvi
- Zatvor
- Povećane razine enzima alkalne fosfataze u krvi
- Snižene razine kisika
- Dehidracija
- Niski krvni tlak
- Začepljen nos
- Osip na koži koji može biti crven, kvrgav ili gnojan

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Omaglica
- Glavobolja
- Snižene razine magnezija, kalija ili kalcija u krvi
- Svrbež
- Zimica
- Smanjen broj bijelih krvnih stanica (limfocita)
- Smanjen broj bijelih krvnih stanica (neutrofila) s vrućicom
- Mišićna slabost
- Bol, oticanje i ukočenost zglobova
- Povećane razine kreatinina u krvi
- Zviždanje (pri disanju, u plućima)
- Smetenost i dezorijentiranost
- Bol u leđima
- Bol u mišićima
- Infekcija nosa i grla
- Bol u prsnom košu
- Povećane razine laktat dehidrogenaze u krvi
- Upala debelog crijeva
- Bol
- Smanjen broj trombocita u krvi
- Nadutost
- Delirij
- Smanjena razina svijesti
- Navala vrućine
- Upala pluća
- Pospanost
- Ubrzan rad srca
- Tumorska bol
- Snižene razine fibrinogena u krvi (protein koji sudjeluje u zgrušavanju krvi)
- Vjetrovi
- Oticanje
- Čir na koži
- Plava boja kože zbog niske razine kisika
- Otežano ili bolno pražnjenje crijeva
- Opće pogoršanje tjelesnog zdravlja
- Utrnulost, trnci ili osjećaj žarenja u šakama ili stopalima
- Krvarenje u plućima
- Promjena boje kože
- Kožne infekcije
- Propadanje mekog tkiva
- Uporan kašalj

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ebvallo

Vaš liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra odgovorni su za čuvanje ovog lijeka i pravilno zbrinjavanje neiskorištenog lijeka. Sljedeće informacije namijenjene su zdravstvenim radnicima. Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti. Datum isteka roka valjanosti naveden je na Listu s informacijama o seriji (LIS) i kutiji.

Čuvajte Ebvallo zamrznut u fazi pare tekućeg dušika na -150 °C ili nižoj temperaturi do odmrzavanja radi primjene. Lijek treba odmrznuti i razrijediti unutar 1 sata od početka odmrzavanja. Primjena mora biti dovršena unutar 3 sata od početka odmrzavanja.

Čuvati između 15 °C i 25 °C nakon dovršetka odmrzavanja i razrjeđivanja. Lijek zaštititi od svjetlosti. Ne ponovno zamrzavati. Ne zračiti.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ebvallo sadrži
- Ebvallo sadrži tabelekleucel u približnoj koncentraciji od $2{,}8 \times 10^7 – 7{,}3 \times 10^7$ stanica/ml.
- Drugi sastojci (pomoćne tvari) su: dimetilsulfoksid, ljudski serumski albumin, fiziološka otopina s fosfatnim puferom. Pogledajte dio 2. "Ebvallo sadrži natrij i dimetilsulfoksid (DMSO)".

Kako Ebvallo izgleda i sadržaj pakiranja
Ebvallo je prozirna, bezbojna do blago žuta stanična disperzija za injekciju.

Ebvallo se isporučuje u kutijama za pojedinačne bolesnike koje sadrže 1 bočicu do 6 bočica prema potrebnoj dozi za pojedinog bolesnika. Jedna bočica sadrži 1 ml lijeka.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francuska

Proizvođač
PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
Parc industriel de la Chartreuse
81100 Castres
Francuska

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima”. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.
Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Važno je da pročitate cijeli sadržaj ovog postupka prije primjene lijeka Ebvallo.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti prije rukovanja ili primjene lijeka

- Ovaj lijek sadrži ljudske krvne stanice. Zdravstveni radnici koji rukuju lijekom Ebvallo moraju poduzeti odgovarajuće mjere opreza (nošenje rukavica i naočala) da izbjegnu mogući prijenos zaraznih bolesti.

Priprema prije primjene

- Identitet bolesnika mora odgovarati identifikatorima bolesnika (PFPIN i ID bolesnika u ustanovi) na priloženom Ebvallo Listu s informacijama o seriji (LIS) i kutiji. Provjera podudarnosti lijeka i bolesnika mora se izvršiti uspoređivanjem informacija na LIS-u s 1) kutijom (podudarnost PFPIN-a i broja FDP) i 2) naljepnicom na bočici (podudarnost broja serije i ID-a donora). Nemojte pripremati ili primjenjivati lijek Ebvallo ako se ne može potvrditi identitet bolesnika ili podudarnost lijeka i bolesnika. Prije odmrzavanja uvjerite se da su dovršeni potrebni izračuni doze, da je dostupan sav materijal potreban za pripremu doze te da je bolesnik prisutan i klinički procijenjen.

Izračuni doze
- Vidjeti popratni List s informacijama o seriji (LIS) i kutiju za informacije koje se odnose na koncentraciju stanica po bočici.
- Napomena: Koncentracija vijabilnih T-stanica na LIS-u i kutiji je stvarna koncentracija u jednoj bočici. Ona se može razlikovati od nazivne koncentracije navedene na naljepnici bočice, koja se ne smije koristiti za izračune za pripremu doze. Jedna bočica sadržava 1 ml volumena za isporuku.

Pripremite otapalo
- Odaberite odgovarajući volumen otapala (30 ml za tjelesnu težinu bolesnika ≤ 40 kg; 50 ml za tjelesnu težinu bolesnika > 40 kg).
- Aseptično uvucite odabrani volumen otapala u štrcaljku za doziranje.

Odmrzavanje
- Postupak otapanja lijeka Ebvallo može započeti kada je bolesnik prisutan i klinički procijenjen.
- Izvadite kutiju iz faze pare tekućeg dušika na ≤ -150 °C.
- Zamrznutu(e) bočicu(e) lijeka Ebvallo potrebno je staviti u sterilnu vrećicu tijekom odmrzavanja radi zaštite od kontaminacije i odmrzavati uspravno u vodenoj kupelji na 37 °C ili suhoj komori za odmrzavanje.
- Zabilježite početak vremena odmrzavanja. Dok se lijek odmrzava, lagano vrtite bočicu(e) s lijekom dok se vidljivo potpuno ne odmrzne (približno 2,5 do 15 minuta). Lijek treba izvaditi iz uređaja za odmrzavanje odmah po završetku odmrzavanja.
- Priprema doze mora biti dovršena u roku od 1 sata od početka odmrzavanja.
- Odmrznuti ili pripremljeni lijek ne smije se ponovno zamrzavati. Ne zračiti.

Razrjeđivanje i priprema doze

- Nježno preokrećite bočicu(e) dok se stanična disperzija ne promiješa.
- Aseptično izvucite potrebni volumen stanične disperzije iz isporučene(ih) bočice(a) lijeka u štrcaljku za izvlačenje lijeka pomoću igle bez filtra, veličine 18 G.
- Aseptično prenesite staničnu disperziju iz štrcaljke za izvlačenje lijeka u štrcaljku za doziranje (prethodno napunjenu otapalom). Uvjerite se da je cijeli sadržaj prenesen iz štrcaljke za izvlačenje lijeka.
- Pregledajte razrijeđeni Ebvallo u štrcaljki za doziranje: stanična disperzija treba izgledati kao prozirna, mutna otopina. Ako se pojave vidljive nakupine, nastavite nježno miješati otopinu. Male nakupine staničnog materijala trebale bi se raspršiti nježnim ručnim miješanjem.
- Držite Ebvallo na temperaturi između 15 °C i 25 °C tijekom pripreme i primjene doze. Priprema doze mora biti dovršena u roku od 1 sata od početka odmrzavanja. Primjena mora biti dovršena u roku od 3 sata od početka odmrzavanja.

Primjena

- Primijenite Ebvallo kao jednu dozu intravenski nakon razrjeđivanja.
- Spojite štrcaljku s konačnim lijekom na bolesnikov intravenski kateter i ubrizgavajte tijekom 5 do 10 minuta.
- Nakon što se Ebvallo potpuno primijeni iz štrcaljke, isperite intravensku liniju sa ≥ 10 ml otopine za injekciju natrijevog klorida od 9 mg/ml (0,9 %).

Mjere koje treba poduzeti u slučaju slučajnog izlaganja

U slučaju slučajnog izlaganja treba se pridržavati lokalnih smjernica o rukovanju materijalom ljudskog podrijetla, što može uključivati pranje kontaminirane kože i skidanje kontaminirane odjeće. Radne površine i materijal koji je potencijalno bio u kontaktu s lijekom Ebvallo moraju se dekontaminirati odgovarajućim dezinficijensom.

Mjere opreza koje je potrebno poduzeti za zbrinjavanje lijeka

S neiskorištenim lijekom i svim materijalom koji je bio u kontaktu s lijekom Ebvallo (kruti i tekući otpad) mora se postupati i zbrinuti kao mogući infektivni otpad u skladu s lokalnim smjernicama o rukovanju materijalom ljudskog podrijetla.