

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Ten produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane, patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ komórek/ml, dyspersja do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

2.1 Opis ogólny

Ebvallo (tabelekleucel) to produkt leczniczy służący do immunoterapii allogenicznymi limfocytami T swoistymi dla wirusa Epsteina-Barr (EBV), która jest ukierunkowana na komórki zakażone EBV i eliminuje je w sposób podlegający restrykcji HLA (ludzkich antygenów leukocytarnych). tablekleucel jest wytwarzany z limfocytów T pobranych od ludzkich dawców. Każda partia Ebvallo jest badana pod kątem swoistości lizy docelowych komórek EBV⁺, restrykcji HLA swoistej lizy wywoływanej przez limfocyty T oraz weryfikowana pod kątem niskiej alloreaktywności. Dla każdego pacjenta wybierana jest partia Ebvallo z istniejącego zasobu produktu na podstawie odpowiedniej restrykcji HLA.

2.2 Skład jakościowy i ilościowy

Każda fiolka zawiera 1 ml dostarczonej objętości produktu leczniczego Ebvallo w stężeniu $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ żywotnych limfocytów T/ml dyspersji do wstrzykiwań. Dane ilościowe dotyczące rzeczywistego stężenia, profilu HLA i obliczania dawki dla pacjenta znajdują się w karcie informacyjnej zawierającej serię (ang. *Lot Information Sheet*, LIS) dołączonej do pojemnika transportowego służącego do przewozu produktu leczniczego.

Całkowita liczba fiolek w każdym opakowaniu tekturowym (od 1 do 6 fiolek) odpowiada indywidualnemu zapotrzebowaniu na dawkę dla danego pacjenta, w zależności od masy ciała (patrz punkty 4.2 i 6.5).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 100 mg dimetylosulfotlenku (DMSO) na 1 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Dyspersja do wstrzykiwań.

Półprzezroczysta, bezbarwna do lekko żółtej dyspersja komórkowa.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ebvallo jest wskazany w monoterapii pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych zakażonych wirusem Epsteina-Barr z nawrotową lub oporną na leczenie postacią potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej (EBV⁺ PTL), którzy otrzymali

co najmniej jedną wcześniejszą terapię. U pacjentów po przeszczepieniu narządów litych wcześniejsze leczenie obejmuje chemioterapię, chyba że była ona przeciwwskazana.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Ebvallo należy podawać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu nowotworów w warunkach kontrolowanych, w placówce dysponującej odpowiednim zapleczem do postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, w tym wymagających podjęcia pilnych działań.

Dawkowanie

Leczenie polega na podaniu szeregu dawek we wstrzyknięciach zawierających dyspersję żywotnych limfocytów T w jednej lub kilku fiolkach.

Zalecana dawka produktu Ebvallo zawiera 2×10^6 żywotnych limfocytów T na kilogram masy ciała pacjenta.

Obliczenie dawki

Masa ciała pacjenta (kg) $\times$ dawka docelowa (2×10^6 żywotnych limfocytów T/kg) =
Liczba żywotnych limfocytów T do podania

Liczba żywotnych limfocytów T do podania $\div$ Rzeczywiste stężenie (żywotnych limfocytów T/ml)* = Potrzebna objętość rozmrożonej dyspersji komórkowej (ml)**

*Informacje dotyczące rzeczywistego stężenia komórek w fiolce znajdują się w dołączonej karcie informacyjnej zawierającej serię produktu (LIS) i na opakowaniu tekturowym.

**Potrzebna objętość rozmrożonej dyspersji komórkowej (ml) wymagająca rozcieńczenia (patrz punkt 6.6).

Uwaga: Stężenie żywotnych komórek T podane w karcie informacyjnej LIS i na opakowaniu tekturowym jest rzeczywistym stężeniem w każdej fiolce. Może się ono różnić od stężenia nominalnego podanego na etykiecie fiolki, którego nie należy wykorzystywać do obliczania dawki. Każda fiołka zawiera 1 ml dostarczonej objętości.

Produkt leczniczy jest podawany przez wiele 35-dniowych cykli, w trakcie których pacjenci otrzymują produkt Ebvallo w 1., 8. i 15. dobie cyklu, a następnie są obserwowani do 35. dnia. Odpowiedź na leczenie oceniana jest około 28. dnia.

Liczba cykli podawania produktu leczniczego zależy od odpowiedzi na leczenie przedstawionej w tabeli 1. W razie nieuzyskania całkowitej lub częściowej odpowiedzi pacjentom można podać inną, dostępną serię produktu Ebvallo z inną restrykcją HLA (maksymalnie do 4 różnych restrykcji).

Tabela 1: Algorytm leczenia

Zaobserwowana odpowiedź ^a	Postępowanie
Odpowiedź całkowita (CR)	Podać kolejny cykl Ebvallo z tą samą restrykcją HLA. Jeśli pacjent uzyska 2 następujące po sobie odpowiedzi CR (maksymalna odpowiedź), nie zaleca się dalszego leczenia Ebvallo.
Odpowiedź częściowa (PR)	Podać kolejny cykl Ebvallo z tą samą restrykcją HLA. Jeśli pacjent uzyska 3 następujące po sobie odpowiedzi PR (maksymalna odpowiedź), nie zaleca się dalszego leczenia Ebvallo.
Stabilizacja choroby (SD)	Podać kolejny cykl Ebvallo z tą samą restrykcją HLA. Jeśli w kolejnym cyklu dojdzie do drugiej stabilizacji SD, należy podać Ebvallo z inną restrykcją HLA.
Progresja choroby (PD)	Podać kolejny cykl Ebvallo z inną restrykcją HLA.

Odpowiedź nieokreślona (IR)	Podać kolejny cykl Ebvallo z tą samą restrykcją HLA. Jeśli w kolejnym cyklu dojdzie do drugiej odpowiedzi IR, należy podać Ebvallo z inną restrykcją HLA.
-----------------------------	---

^a Całkowitą odpowiedź na koniec cyklu, po której następuje częściowa odpowiedź lub inna odpowiedź w dowolnym kolejnym cyklu, uznaje się za progresję choroby.

Monitorowanie

Zaleca się monitorowanie czynności życiowych bezpośrednio przed każdym wstrzyknięciem produktu leczniczego Ebvallo, w ciągu 10 minut po zakończeniu wstrzyknięcia oraz 1 godzinę po rozpoczęciu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.4).

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki przez pacjenta pominiętą dawkę należy podać najszybciej, jak to jest możliwe.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku ≥ 65 lat nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu (patrz punkt 5.1). Ebvallo należy stosować ostrożnie u osób w podeszłym wieku (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby lub nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Dawkowanie i sposób podawania u młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych są takie same jak u pacjentów dorosłych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ebvallo u pacjentów w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt Ebvallo jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego.

Podanie

- Produkt leczniczy Ebvallo należy podać w dawce pojedynczej, po uprzednim rozcieńczeniu.
- Strzykawkę z przygotowanym produktem leczniczym należy podłączyć do cewnika dożylnego pacjenta i wstrzykiwać przez 5 do 10 minut.
- Po podaniu całości produktu leczniczego Ebvallo ze strzykawki, przepłukać linię dożylną ≥ 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Szczególne instrukcje dotyczące przygotowania, przypadkowego narażenia i utylizacji produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

Należy stosować się do wymogu zapewnienia identyfikowalności terapii zaawansowanej komórkowymi produktami leczniczymi. W celu zapewnienia identyfikowalności nazwa produktu,

numer serii i nazwisko leczonego pacjenta należy przechowywać przez 30 lat po upływie terminu ważności produktu leczniczego.

Zaostrzenie objawów nowotworu (reakcja typu „tumour flare”, ang. *tumour flare reaction*, TFR)

Reakcje typu „tumour flare” (TFR) występowały podczas stosowania produktu Ebvallo, zazwyczaj w ciągu kilku pierwszych dni po podaniu leku. TFR objawia się jako ostra reakcja zapalna obejmująca lokalizacje guzów, do której może zaliczać się nagły i bolesny wzrost wielkości guza lub powiększenie zajętych węzłów chłonnych. TFR może naśladować progresję choroby.

Pacjenci z dużą masą nowotworową (ang. *high tumour burden*) przed zastosowaniem leczenia są zagrożeni wystąpieniem ciężkiej reakcji TFR. W zależności od lokalizacji guza lub limfadenopatii, w wyniku efektu masy mogą pojawić się powikłania (np. zaburzenia oddychania i zaburzenia poznawcze), obejmujące między innymi ucisk / niedrożność sąsiednich struktur anatomicznych. U pacjentów, u których lokalizacja guza może potencjalnie prowadzić do powikłań, przed rozpoczęciem leczenia produktem Ebvallo można rozważyć zastosowanie leków przeciwbólowych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub miejscowej radioterapii. Pacjentów należy uważnie monitorować czy nie występują u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji typu „tumour flare”, zwłaszcza podczas pierwszego cyklu leczenia.

Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. *graft-versus-host disease*, GvHD)

Po leczeniu produktem Ebvallo zgłaszano występowanie GvHD. Może to być związane raczej ze zmniejszeniem dawek lub odstawieniem leczenia immunosupresyjnego w leczeniu PTLN niż z bezpośrednim działaniem produktu leczniczego Ebvallo. Należy rozważyć korzyści wynikające z leczenia produktem Ebvallo w stosunku do ryzyka ewentualnego wystąpienia GvHD. Pacjenci powinni być monitorowani pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów GvHD, takich jak wysypka skórna, nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych we krwi, żółtaczka, nudności, wymioty, biegunka i krwawe stolce.

Odrzucenie przeszczepionych narządów litych

Po leczeniu produktem leczniczym Ebvallo zgłaszano odrzucenie przeszczepionych narządów litych. Leczenie produktem leczniczym Ebvallo może zwiększać ryzyko odrzucenia u biorców przeszczepionych narządów litych. Może to być związane raczej ze zmniejszeniem dawek lub odstawieniem leczenia immunosupresyjnego w leczeniu PTLN niż z bezpośrednim działaniem produktu Ebvallo. Należy rozważyć korzyści wynikające z leczenia produktem Ebvallo w stosunku do ryzyka ewentualnego odrzucenia przeszczepionego narządu litych przed rozpoczęciem leczenia. Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów odrzucenia przeszczepionych narządów litych.

Odrzucenie przeszczepu szpiku kostnego

Istnieje potencjalne ryzyko odrzucenia przeszczepu szpiku kostnego na podstawie humoralnych lub komórkowych reakcji immunologicznych. W badaniach klinicznych nie odnotowano żadnego przypadku odrzucenia przeszczepu szpiku kostnego. Pacjentów należy monitorować w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych odrzucenia przeszczepu szpiku kostnego.

Zespół uwalniania cytokin (ang. *cytokine release syndrome*, CRS)

Po leczeniu produktem Ebvallo zgłaszano występowanie zespołu uwalniania cytokin (CRS). Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów CRS, takich jak gorączka, dreszcze, niedociśnienie i niedotlenienie. Rozpoznanie CRS wymaga wykluczenia innych przyczyn ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, w tym infekcji. Leczenie zespołu

uwalniania cytokin powinno być prowadzone według uznania lekarza na podstawie obrazu klinicznego pacjenta.

Zespół neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*)

Po leczeniu produktem Ebvallo zgłaszano występowanie zespołu ICANS. Pacjentów należy monitorować pod kątem występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów zespołu ICANS, takich jak zaburzenie świadomości, dezorientacja, drgawki i obrzęk mózgu. Rozpoznanie ICANS wymaga wykluczenia innych przyczyn.

Reakcje związane z infuzją

Po wstrzyknięciu produktu Ebvallo zgłaszano występowanie reakcji związanych z podaniem wlewu, takich jak gorączka i niekardiologiczny ból w klatce piersiowej. Pacjentów należy monitorować przez co najmniej 1 godzinę po podaniu pod kątem występowania przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji związanych z podaniem wlewu.

Reakcje nadwrażliwości

W związku z zawartością dimetylosulfotlenku (DMSO) w produkcie leczniczym Ebvallo możliwe jest wystąpienie ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji.

Przenoszenie czynników zakaźnych

Produkt leczniczy Ebvallo jest otrzymywany z ludzkich komórek krwi dawców. Dawcy są badani i uzyskali ujemne wyniki testów na obecność odpowiednich czynników i chorób zakaźnych, w tym HBV, HCV i HIV. Chociaż wszystkie serie tabletek leucelu są badane pod kątem jałowości, obecności mykoplazmy i innych przypadkowych czynników zakaźnych, istnieje ryzyko przeniesienia infekcji.

Niektóre serie tabletek leucelu są otrzymywane od dawców, którzy mają dodatni wynik na obecność wirusa cytomegalii (CMV). Wszystkie serie są badane w celu potwierdzenia braku wykrywalności czynników przypadkowych, w tym CMV. Podczas klinicznych badań rozwojowych serie tabletek leucelu pochodzące od dawców pozytywnych wobec CMV były podawane pacjentom CMV-seronegatywnym, gdy niedostępna była odpowiednia seria pochodząca od dawcy CMV-seronegatywnego; nie zaobserwowano serokonwersji w tej subpopulacji.

Fachowy personel medyczny podający produkt leczniczy Ebvallo musi kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zakażeń po zakończeniu leczenia i w razie potrzeby wdrożyć odpowiednie leczenie.

Dawstwo krwi, narządów, tkanek i komórek

Pacjentom leczonym produktem leczniczym Ebvallo nie wolno oddawać krwi, narządów, tkanek ani komórek do przeszczepu.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są jedynie ograniczone dane dotyczące populacji osób w podeszłym wieku. Na podstawie dostępnych danych, w populacji osób w podeszłym wieku (≥ 65 lat) może zwiększać się ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych prowadzących do hospitalizacji / przedłużonej

hospitalizacji, zaburzeń psychicznych, zaburzeń naczyniowych oraz zakażeń i infekcji. Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Ebvallo u pacjentów w podeszłym wieku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Terapie immunosupresyjne i cytotoksyczne

Niektóre leki podawane równocześnie lub w ostatnim okresie, w tym chemioterapia (ogólnoustrojowa lub dokanałowa), terapie oparte na przeciwciałach przeciwko limfocytom T, fotofereza pozaustrojowa lub brentuksymab vedotin mogą potencjalnie wpływać na skuteczność Ebvallo. Produkt leczniczy Ebvallo należy podawać wyłącznie po odpowiednim okresie eliminacji takich leków z ustroju.

W przypadku pacjentów leczonych przewlekłe kortykosteroidami, dawkę tych leków należy zmniejszyć maksymalnie do klinicznie bezpiecznej i właściwej; zaleca się nie więcej niż 1 mg/kg mc. na dobę prednizonu lub jego odpowiednika. Produkt leczniczy Ebvallo nie był badany u pacjentów otrzymujących kortykosteroidy w dawkach większych niż 1 mg/kg mc. na dobę prednizonu lub jego odpowiednika.

W badaniach klinicznych pacjenci otrzymywali cyklosporynę, takrolimus, sirolimus i inne terapie immunosupresyjne w najmniejszej dawce uznanej za klinicznie bezpieczną i odpowiednią.

Przeciwciała anty-CD20

Ponieważ dane z charakterystyki *in vitro* wykazały brak ekspresji CD20 na produkcie leczniczym tabletkleucel, nie oczekuje się, aby leczenie przeciwciałami anty-CD20 miało wpływ na działanie tabletkleucelu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania tabletkleucelu u kobiet w ciąży. Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących toksycznego wpływu tabletkleucelu na rozrodczość i rozwój. Nie wiadomo, czy tabletkleucel podawany kobiecie w ciąży może przedostawać się do płodu lub powodować jego uszkodzenie. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Ebvallo u kobiet w ciąży oraz w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Kobiety w ciąży należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Dane dotyczące ekspozycji są niewystarczające, aby sformułować zalecenia dotyczące czasu trwania antykoncepcji po zakończeniu leczenia produktem Ebvallo.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy tabletkleucel przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków / niemowląt. Kobiety karmiące piersią należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla dziecka karmionego piersią. Biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z terapii dla kobiety należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać terapię tabletkleucelem,

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu tabletkleucelu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Ebvallo ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn powodując np. zawroty głowy, zmęczenie (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były: gorączka (31,1%), biegunka (26,2%), zmęczenie (23,3%), nudności (18,4%), niedokrwistość (16,5%), zmniejszenie apetytu (15,5%), hiponatremia (15,5%), ból brzucha (14,6%), zmniejszenie liczby neutrofilów (14,6%), zmniejszenie liczby białych krwinek (14,6%), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (13,6%), zaparcia (12,6%), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (11,7%), zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi (11,7%), niedotlenienie (11,7%), odwodnienie (10,7%), niedociśnienie (10,7%), uczucie zatkania nosa (10,7%) i wysypka (10,7%). Najcięższymi działaniami niepożądanymi były: reakcja typu „*tumour flare*” (1%) oraz choroba "przeszczep przeciwko gospodarzowi" (4,9%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzą od 340 pacjentów (EBV⁺ PTLD i inne choroby związane z EBV) z badań klinicznych, protokołu rozszerzonego dostępu oraz wniosku o zastosowanie produktu z powodów humanitarnych (ang. *compassionate use*). Częstość występowania działań niepożądanych obliczono u 103 pacjentów z badania ALLELE i badania EBV-CTL-201, dla których zebrano wszystkie zdarzenia (ciężkie i nieciężkie). W pozostałej części programu rozwoju klinicznego zbierano tylko ciężkie działania niepożądane. Działania niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych przedstawiono poniżej w tabeli 2. Działania niepożądane są wymienione według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstości występowania są przedstawione według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 2: Działania niepożądane stwierdzone podczas stosowania produktu Ebvallo

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie górnych dróg oddechowych Zakażenie skóry	Często Często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Ból nowotworowy Reakcja typu „ <i>tumour flare</i> ”	Często Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość Gorączka neutropeniczna	Bardzo często Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Choroba przeszczep przeciw gospodarzowi ^a	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu Hiponatremia Odwodnienie Hipomagnezemia Hipokaliemia Hipokalcemia	Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Często Często
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania Delirium Dezorientacja	Często Często Często
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy Ból głowy Zaburzenia świadomości Senność Obwodowa neuropatia czuciowa	Często Często Często Często Często

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia serca	Tachykardia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie Uderzenia gorąca Sinica	Bardzo często Często Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niedotlenienie Uczucie zatkania nosa Świszczący oddech Zapalenie płuc Uporczywy kaszel z górnych dróg oddechowych Krwotok płucny	Bardzo często Bardzo często Często Często Często Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Nudności Ból brzucha ^b Zaparcia Zapalenie okrężnicy Rozdęcie brzucha Wzdęcia Trudności w wypróżnianiu się	Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Często Często Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ^c Świąd Owrzodzenie skóry Hipopigmentacja skóry	Bardzo często Często Często Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Osłabienie mięśni Bóle stawów Bóle pleców Bóle mięśni Zapalenie stawów Szttywność stawów Martwica tkanek miękkich	Często Często Często Często Często Często Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka Zmęczenie Dreszcze Ból w klatce piersiowej ^d Ból Obrzęk miejscowy Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego	Bardzo często Bardzo często Często Często Często Często Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie liczby neutrofilów Zmniejszenie liczby białych krwinek Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi Zmniejszenie liczby limfocytów Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi Zmniejszenie liczby płytek krwi Zmniejszenie stężenia fibrynogenu we krwi	Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo często Bardzo często Często Często Często Często Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Obrzęk pooperacyjny	Często

^a choroba przeszczep przeciw gospodarzowi (ang. graft-versus-host disease, GvHD) obejmuje GvHD w przewodzie pokarmowym, GvHD w wątrobie, wysypkę plamkowo-grudkową (GvHD skórna)

^b Ból brzucha obejmuje ból brzucha, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej, ból w dolnej części brzucha

^c Wysypka obejmuje wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę kropkową

^d Ból w klatce piersiowej obejmuje ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej, niekardiologiczny ból w klatce piersiowej

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcja typu „tumour flare”

Reakcję typu „tumour flare” stwierdzono u 1 pacjenta (1%). Zdarzenie to miało stopień 3 ciężkości i pacjent wyzdrowiał. Początek reakcji wystąpił w dniu podania dawki, a czas trwania wynosił 60 dni.

Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (ang. Graft-versus-host disease, GvHD)

GvHD odnotowano u 5 (4,9%) pacjentów. U dwóch (40%) pacjentów wystąpiły zdarzenia o ciężkości stopnia 1., u 1 pacjenta (20%) – stopnia 2., u 1 pacjenta (20%) – stopnia 3. i u 1 (20%) pacjenta – stopnia 4. Nie odnotowano zdarzeń powodujących zgon. Czterech (80%) pacjentów zostało wyleczonych z GvHD. Mediana czasu do wystąpienia choroby wynosiła 42 dni (zakres: od 8 do 44 dni). Mediana czasu trwania choroby wynosiła 35 dni (zakres: od 7 do 133 dni).

Immunogenność

Produkt leczniczy Ebvallo ma właściwości potencjalnie immunogenne. Obecnie nie ma danych wskazujących, że potencjalna immunogenność produktu leczniczego Ebvallo wpływa na jego bezpieczeństwo lub skuteczność.

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1). Ośmiu pacjentów było w wieku ≥ 2 do < 6 lat, 16 pacjentów w wieku ≥ 6 do < 12 lat, 17 pacjentów w wieku ≥ 12 do < 18 lat. Częstość, rodzaj i stopień nasilenia działań niepożądanych u dzieci były podobne do występujących u osób dorosłych. Działania niepożądane w postaci zwiększonej aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej i zapalenia kości i szpiku były zgłaszane jako ciężkie tylko u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Brak danych dotyczących przedawkowania produktu leczniczego Ebvallo.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XL09.

Mechanizm działania

Ebvallo to produkt leczniczy służący do immunoterapii allogenicznymi limfocytami T swoistymi dla wirusa EBV, która celuje w komórki zakażone EBV i eliminuje je w sposób podlegający restrikcji

HLA. Mechanizm działania produktu Ebvallo jest równoważny do tego, jaki wykazują endogenne limfocyty T krążące u dawców, od których pochodzi ten produkt leczniczy. Receptor limfocytów T każdej populacji komórek klonalnych zawartych w produkcie Ebvallo rozpoznaje peptyd EBV znajdujący się w kompleksie ze swoistą cząsteczką HLA na powierzchni komórek docelowych (restrykcyjny allel HLA) i umożliwia produktowi leczniczemu wywieranie cytotoksycznego działania na komórki zakażone EBV.

Działanie farmakodynamiczne

W szeregu badań klinicznych ogólnoustrojowe stężenia cytokin IL-1 β , IL-2, IL-6 i TNF α nie zmieniały się istotnie w stosunku do wartości początkowych po podaniu produktu leczniczego Ebvallo.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

ALLELE jest trwającym, wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniem klinicznym 3 fazy z udziałem 43 pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci z EBV⁺ PTLT, u których przeprowadzono przeszczepienie narządów litych (ang. solid organ transplant, SOT) lub przeszczepienie komórek krwiotwórczych (ang. haematopoietic cell transplant, HCT), a wcześniej zastosowane leczenie zakończyło się niepowodzeniem. Pacjentów przydzielono do wcześniej zdefiniowanych kohort na podstawie typu przeszczepienia i niepowodzenia wcześniejszej terapii z powodu PTLT EBV⁺. Kohorta SOT (29 pacjentów) składała się z pacjentów po SOT, u których nie powiodła się monoterapia rytuksymabem (13 pacjentów) i pacjentów po SOT, u których nie powiodła się terapia rytuksymabem z chemioterapią (SOT-R+C, 16 pacjentów). Kohorta HCT (14 pacjentów) składała się z pacjentów po HCT, u których nie powiodła się terapia rytuksymabem. Pacjenci zakwalifikowani do badania to pacjenci, u których wcześniej wykonano przeszczepienie komórek krwiotwórczych (HCT) lub przeszczepienie narządów litych (SOT) (nerki, wątroby, serca, płuc, trzustki, jelita cienkiego lub dowolnej kombinacji narządów) oraz u których uzyskano potwierdzone wynikiem biopsji rozpoznanie EBV⁺ PTLT z chorobą mierzalną radiograficznie, a leczenie rytuksymabem w monoterapii lub w skojarzeniu z dowolnym podawanym równolegle lub sekwencyjnie schematem chemioterapii w leczeniu EBV⁺ PTLT zakończyło się niepowodzeniem. Najczęściej stosowanym skojarzeniem w chemioterapii był cyklofosfamid, chlorowodorek doksorubicyny, siarczan winkrystyny i prednizon. Wykluczono pacjentów z chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (GvHD) o stopniu nasilenia ≥ 2 , aktywną potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną (PTLT) z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego (OUN), chłoniakiem Burkitta, klasycznym chłoniakiem Hodgkina lub jakimkolwiek chłoniakiem T-komórkowym. Pacjenci otrzymywali standardowe profilaktyczne leczenie przeciwwirusowe do 30 dni po podaniu ostatniej dawki produktu leczniczego Ebvallo. W tabeli 3 podsumowano dane demograficzne i charakterystykę początkową kohort SOT-R+C i HCT.

Tabela 3: Podsumowanie danych demograficznych i charakterystyki początkowej pacjentów w badaniu ALLELE z kohort SOT-R+C i HCT

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLT^{a,b} Po leczeniu rytuksymabem i chemioterapią (N = 16)	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLT^a Po leczeniu rytuksymabem (N = 14)
Wiek		
Mediana (lata) (min., maks.)	39,2 (16,7; 81,5)	51,9 (3,2; 73,2)
Mężczyźni, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
Stan sprawności w skali ECOG (wiek ≥ 16 lat)^c		
liczba pacjentów w grupie wiekowej	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
Skala ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Brak	1 (6,3)	0
Stan sprawności w skali Lansky'ego (wiek < 16 lat)^c		
liczba pacjentów w grupie wiekowej	0	1
Skala Lansky'ego < 60	0	0
Skala Lansky'ego ≥ 60	0	1 (100)

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^{a,b}	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Po leczeniu rytuksymabem i chemioterapią (N = 16)	Po leczeniu rytuksymabem (N = 14)
Zwiększona aktywność LDH (wiek ≥ 16 lat), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
Wskaźnik prognostyczny dostosowany do PTLD^d (wiek ≥ 16), n (%)		
Niskie ryzyko	1 (6,3)	1 (7,7)
Średnie ryzyko	6 (37,5)	6 (46,2)
Wysokie ryzyko	8 (50,0)	6 (46,2)
Nieznane	1 (6,3)	0
Morfologia/histologia PTLD, n (%)		
DLBCL	10 (62,5)	10 (71,4)
Inne ^e	4 (25,0)	3 (21,4)
Chłoniak plazmablastyczny	2 (12,5)	1 (7,1)
Zmiany pozawęzłowe	13 (81,3)	9 (64,3)
Wcześniejsze terapie		
Mediana liczby wcześniejszych terapii ogólnoustrojowych (min., maks.)	2,0 (1, 5)	1,0 (1, 4)
Monoterapia rytuksymabem, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Monoterapia rytuksymabem jako leczenie pierwszego rzutu, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Schemat zawierający chemioterapię ^f , n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DLBCL = chłoniak rozlany z dużych komórek B; EBV⁺ PTLD = potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna związana z zakażeniem wirusem EBV (Epsteina-Barr); ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; HCT = przeszczepienie komórek krwiotwórczych; LDH = dehydrogenaza mleczanowa; maks. = maksimum; min. = minimum; SOT = przeszczepienie narządu litego; SOT-R+C = pacjenci po SOT, u których nie powiodło się leczenie rytuksymabem i chemioterapią

^a Pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Ebvallo.

^b Rodzaje SOT obejmowały przeszczepienia nerek, serca, wątroby, płuca, trzustki, jelita i przeszczepienia wielonarządowe.

^c Dane procentowe dla wyników w skali ECOG i Lansky'ego zostały oparte na liczbie pacjentów w odpowiedniej grupie wiekowej.

^d Ryzyko choroby u pacjentów z PTLD oceniano na początku badania przy użyciu dostosowanego do PTLD wskaźnika prognostycznego (na podstawie wieku, wyniku w skali ECOG i aktywności LDH w surowicy).

^e Morfologiczne obrazy niejednoznacznie wskazujące na DLBCL lub chłoniaka plazmablastycznego zostały zaklasyfikowane jako Inne i były zgodne z PTLD.

^f Schematy chemioterapii mogły występować również w skojarzeniu z rytuksymabem lub innymi immunoterapeutykami.

Pierwszorzędownym punktem końcowym dotyczącym skuteczności był odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. objective response rate, ORR) według oceny dokonanej przez niezależną komisję ds. oceny odpowiedzi onkologicznej (ang. independent oncologic response adjudication, IORA), z zastosowaniem kryteriów klasyfikacji Lugano z modyfikacją kryteriów odpowiedzi chłoniaka na leczenie immunomodulacyjne (LYRIC). ORR uzyskano po podaniu produktu Ebvallo z maksymalnie 2 różnymi restrykcjami HLA (jedna zmiana restrykcji). Dla każdego pacjenta z istniejącego zapasu produktu wybrano produkt Ebvallo na podstawie odpowiedniej restrykcji HLA. Schemat leczenia polegał na podaniu produktu Ebvallo we wstrzyknięciu dożylnym w dawce 2×10^6 żywych limfocytów T/kg w 1., 8. i 15. dniu, a następnie obserwację do 35. dnia, w czasie której około 28. dnia oceniano odpowiedź na leczenie. Liczba cykli podawania produktu Ebvallo pacjentom zależała od odpowiedzi na leczenie przedstawionej w tabeli 1 (patrz punkt 4.2). Siedemnastu (39,5%) pacjentów wymagało leczenia serią produktu Ebvallo o innej restrykcji HLA (zmiana restrykcji). Spośród tych 17 pacjentów u 15 restrykcję zmieniono raz, u 2 pacjentów restrykcję zmieniono dwukrotnie, przy czym 5 (29,4%) pacjentów uzyskało pierwszą odpowiedź po pierwszej zmianie restrykcji. W tabeli 4 podsumowano wyniki dotyczące skuteczności pochodzące z kohort SOT-R+C i HCT.

Tabela 4: Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności uzyskanych w badaniu ALLELE u pacjentów z kohort SOT-R i HCT

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^a Po leczeniu rytuksymabem i chemioterapią (N = 16)	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a Po leczeniu rytuksymabem (N = 14)
Odsetek obiektywnych odpowiedzi^{b, c}, n (%)	9 (56,3)	7 (50,0)
95% CI	29,9; 80,2	23,0; 77,0
Najlepsza odpowiedź w dowolnym momencie^c, n (%)		
Odpowiedź całkowita	5 (31,3)	6 (42,9)
Odpowiedź częściowa	4 (25,0)	1 (7,1)
Stabilizacja choroby	0	3 (21,4)
Progresja choroby	4 (25,0)	2 (14,3)
Brak możliwości oceny	3 (18,8)	2 (14,3)
Czas do uzyskania odpowiedzi^c (pierwsza odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa)		
Mediana (min., maks.) czasu do uzyskania odpowiedzi, w miesiącach	1,1 (0,7; 4,1)	1,0 (1,0; 4,7)
Czas trwania odpowiedzi^c (ang. <i>duration of response</i>, DOR)		
Mediana (min., maks.) czasu utrzymania odpowiedzi w okresie obserwacji, w miesiącach	2,3 (0,8; 15,2)	15,9 (1,3; 23,3)
Mediana DOR, w miesiącach (95% CI)	15,2 (0,8; 15,2)	23,0 (15,9; NE)
Pacjenci z trwałą odpowiedzią (DOR > 6 miesięcy), n	4	6
Mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitej, w miesiącach (95% CI)	14,1 (6,8; NE)	23,0 (15,9; NE)

CI = przedział ufności; DOR = czas trwania odpowiedzi; EBV⁺ PTLD = potransplantacyjna choroba limfoproliferacyjna związana z zakażeniem wirusem EBV (Epsteina-Barr); HCT = przeszczepienie komórek krwiotwórczych; KM = estymator Kaplana-Meiera; maks. = maksimum; min. = minimum; NE = niemożliwe do oszacowania; SOT = przeszczepienie narządu litego; SOT-R+C = pacjenci po SOT, u których nie powiodło się leczenie rytuksymabem i chemioterapią

^a Pacjenci otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Ebvallo.

^b Odsetek obiektywnych odpowiedzi oznacza odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź (odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową).

^c Odpowiedź oceniona przez niezależną komisję ds. oceny odpowiedzi onkologicznej (IORA).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Na podstawie ograniczonych danych nie zaobserwowano ogólnych różnic dotyczących skuteczności u pacjentów w wieku ≥ 65 lat i młodszych. Siedemnastu pacjentów było w wieku ≥ 65 do < 75 lat, 3 pacjentów było w wieku ≥ 75 do < 85 lat, żaden pacjent nie był w wieku ≥ 85 lat.

Dzieci i młodzież

Produktem leczniczym Ebvallo były leczone dzieci i młodzież z EBV⁺ PTLD w wieku 2 lat i starsze. Ośmiu pacjentów miało ≥ 2 do < 6 lat, 16 pacjentów miało ≥ 6 do < 12 lat, 17 pacjentów miało ≥ 12 do < 18 lat. Na podstawie ograniczonych danych, wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży były podobne jak u pacjentów dorosłych.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ebvallo w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu potransplantacyjnej choroby limfoproliferacyjnej związanej z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego. Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu produktu leczniczego Ebvallo stwierdzono 1,33-krotne zwiększenie mediany liczby krążących cytotoksycznych limfocytów T skierowanych przeciwko EBV (maksymalna ekspansja) w porównaniu do wartości początkowej. U pacjentów odpowiadających na leczenie obserwowano 1,74-krotne zwiększenie mediany liczby tych limfocytów, zaś u pacjentów nieodpowiadających na leczenie stwierdzono 0,67-krotne zmniejszenie mediany liczby tych limfocytów. Dokładny czas ekspansji różni się znacząco u pacjentów; wykazano jednak, że maksymalna ekspansja koreluje z odpowiedzią na produkt leczniczy Ebvallo.

Ebvallo to namnożone *ex vivo* limfocyty T, które nie są modyfikowane genetycznie. Dlatego z uwagi na charakter i planowane stosowanie produktu konwencjonalne badania obejmujące wchłanianie, dystrybucję, metabolizm i wydalanie nie mają zastosowania dla tego produktu leczniczego.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono badań bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tabletek leucelu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Jednak wpływ zaburzeń czynności nerek lub wątroby na farmakokinetykę tabletek leucelu uważa się za bardzo mało prawdopodobny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ebvallo składa się z ludzkich limfocytów T, które nie zostały zmodyfikowane genetycznie; dlatego też badania *in vitro* oraz badania na modelach *ex vivo* lub modelach *in vivo* nie mogą zapewnić dokładnej oceny ani przewidzieć właściwości toksykologicznych tego produktu leczniczego u ludzi. Z tego powodu nie przeprowadzono konwencjonalnych badań toksyczności, rakotwórczości, genotoksyczności, mutagenności i toksyczności reprodukcyjnej dla produktu leczniczego Ebvallo.

Badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych z niedoborem odporności, chorych na EBV⁺ PTLN nie wykazały wyraźnych objawów toksyczności (np. utraty aktywności lub utraty masy ciała) związanych z pojedynczą dawką produktu Ebvallo.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dimetylosulfotlenek
Albumina ludzka z surowicy
Sól fizjologiczna buforowana fosforanami

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

6 lat w przypadku przechowywania w fazie gazowej ciekłego azotu w temperaturze $\leq -150^{\circ}\text{C}$. Data produkcji serii produktu leczniczego (MFD) jest podana na fiolce. Termin ważności podany jest w karcie informacyjnej zawierającej serię (LIS) i na opakowaniu tekturowym.

Produkt leczniczy należy rozmrozić i rozcieńczyć w ciągu 1 godziny od rozpoczęcia rozmrażania. Należy podać w ciągu 3 godzin od rozpoczęcia rozmrażania (patrz punkt 6.6).

Produkt leczniczy Ebvallo zawiera 10% DMSO. Ebvallo należy wstrzyknąć pacjentowi tak szybko, jak to możliwe po rozmrożeniu.

Po rozmrożeniu i rozcieńczeniu przechowywać w temperaturze 15°C do 25°C . Chronić przed światłem. Nie zamrażać ponownie. Nie poddawać napromienianiu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Tekturowe pudełko z produktem leczniczym Ebvallo należy przechowywać w fazie gazowej ciekłego azotu w temperaturze $\leq -150^{\circ}\text{C}$ do momentu bezpośrednio poprzedzającego przygotowanie produktu do podania. Dostarczony pojemnik transportowy z parami ciekłego azotu może utrzymać odpowiednią temperaturę od momentu szczelnego zamknięcia pojemnika do momentu przygotowania zaplanowanej dawki. Temperaturę należy regularnie monitorować. Dopuszczalne są 3 odchylenia temperatury w górę do maksymalnie -80°C .

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozmrożeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Ebvallo jest dostarczany w fiolkach 2 ml z kopolimeru cykloolefinowego z korkiem z zamknięciem z termoplastycznego elastomeru zawierających 1 ml dyspersji komórkowej.

Tekturowe pudełko zawiera różną liczbę fiolek (od 1 do 6 fiolek) w zależności od wymaganej dawki dla danego pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Ten produkt leczniczy zawiera ludzkie komórki krwi. Fachowy personel medyczny mający kontakt z produktem leczniczym Ebvallo musi podjąć odpowiednie środki ostrożności (noszenie rękawiczek i okularów), aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.

Przygotowanie przed podaniem

Tożsamość pacjenta musi zgadzać się z identyfikatorami pacjenta (numerem PFPIN i identyfikatorem pacjenta w placówce) podanymi na dołączonej karcie informacyjnej zawierającej serię produktu leczniczego Ebvallo (LIS) i na pudełku tekturowym. Identyfikację właściwego produktu dla pacjenta należy przeprowadzić poprzez porównanie informacji podanych w karcie produktu (LIS) z danymi na: 1) pudełku tekturowym (takie same numery PFPIN i FDP) oraz 2) etykiecie fiolki (taki sam numer serii i identyfikator dawcy). Nie należy przygotowywać ani podawać produktu leczniczego Ebvallo, jeśli nie można potwierdzić tożsamości pacjenta lub zidentyfikować produktu leczniczego dla pacjenta. Przed rozmrożeniem należy dopilnować, aby przeprowadzone zostały konieczne obliczenia dawki (patrz punkt 4.2), dostępne były wszystkie materiały potrzebne do przygotowania dawki, a pacjent znajdował się na miejscu i został poddany ocenie klinicznej.

Materiały potrzebne do przygotowania dawki

- Sterylne strzykawki:
 - Strzykawka dozująca (wybrać rozmiar strzykawki, w której zmieści się wymagana objętość rozcieńczalnika [patrz *Przygotowanie rozcieńczalnika*] i objętość dyspersji komórkowej)
 - Strzykawka do pobierania produktu [wybrać rozmiar strzykawki odpowiedniej do odmierzenia i przechowania obliczonej potrzebnej objętości dyspersji komórkowej (patrz punkt 4.2)]
- Rozcieńczalnik (jałowy, niepirogenny roztwór wieloelektrolitowy do wstrzykiwań typu 1 o pH 7,4)
- Urządzenia aseptyczne do przenoszenia produktu (igły o rozmiarze 18G bez filtra, łącznik do strzykawek Luer Lock i korek typu Luer Lock)

Przygotowanie rozcieńczalnika

- Wybrać odpowiednią objętość rozcieńczalnika (30 ml dla pacjenta o masie ciała ≤ 40 kg; 50 ml dla pacjenta o masie ciała > 40 kg).
- Stosując technikę aseptyczną, pobrać odpowiednią objętość rozcieńczalnika do strzykawki dozującej.

Rozmrażanie

- Proces rozmrażania produktu leczniczego Ebvallo można rozpocząć po przybyciu pacjenta na miejsce i poddaniu go ocenie klinicznej.
- Wyjąć opakowanie tekturowe z fazy gazowej ciekłego azotu w temperaturze $\leq -150^{\circ}\text{C}$.
- Zamrożone fiolki z produktem leczniczym Ebvallo umieścić w sterylnej torbie w celu ochrony przed zanieczyszczeniem i następnie rozmrażać w pozycji pionowej w łaźni wodnej o temperaturze 37°C lub w komorze do suchego rozmrażania.
- Zapisać godzinę rozpoczęcia rozmrażania. Podczas rozmrażania produktu leczniczego należy delikatnie obracać fiolkę (fiolki) z produktem leczniczym, aż do stwierdzenia całkowitego rozmrożenia (około 2,5 do 15 minut). Produkt należy wyjąć z urządzenia do rozmrażania natychmiast po zakończeniu rozmrażania.
- Dawkę należy przygotować w ciągu 1 godziny od rozpoczęcia rozmrażania.
- Rozmrożonego lub przygotowanego produktu leczniczego nie wolno ponownie zamrażać. Nie poddawać napromienianiu.

Rozcieńczanie i przygotowywanie dawki

- Delikatnie odwrócić fiolkę (fiolki) do wymieszania dyspersji komórkowej.
- Stosując technikę aseptyczną, pobrać potrzebną objętość dyspersji komórkowej z dostarczonej fiolki (fiolek) zawierającej(-ych) produkt do strzykawki do pobierania produktu, używając igły o rozmiarze 18G bez filtra (patrz punkt 4.2).
- Stosując technikę aseptyczną, przenieść dyspersję komórkową ze strzykawki do pobierania produktu do strzykawki dozującej (napęlnionej uprzednio rozcieńczalnikiem). Dopilnować, aby ze strzykawki do pobierania produktu przeniesiona została cała jej zawartość.
- Sprawdzić rozcieńczony produkt leczniczy Ebvallo w strzykawce dozującej: dyspersja komórkowa powinna mieć wygląd półprzezroczystego, mętnego roztworu. Jeśli pojawiają się widoczne grudki, należy nadal delikatnie mieszać roztwór. Drobne grudki materiału komórkowego powinny rozproszyć się przy delikatnym mieszaniu ręcznym.
- Podczas przygotowywania dawki i podawania produktu należy utrzymać produkt leczniczy Ebvallo w temperaturze od 15°C do 25°C . Dawkę należy przygotować w ciągu 1 godziny od rozpoczęcia rozmrażania. Podawanie produktu należy zakończyć w ciągu 3 godzin od rozpoczęcia rozmrażania. Produkt leczniczy Ebvallo zawiera 10% DMSO. Ebvallo należy wstrzyknąć pacjentowi tak szybko, jak to możliwe po rozmrożeniu.

Środki ostrożności, które należy podjąć w razie przypadkowej ekspozycji

W razie przypadkowej ekspozycji należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałem pochodzenia ludzkiego, co może obejmować między innymi umycie

skażonej skóry i zdjęcie skażonej odzieży. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły mieć kontakt z produktem leczniczym Ebvallo należy odkazić odpowiednim środkiem dezynfekującym.

Środki ostrożności, które należy podjąć podczas utylizacji produktu leczniczego

Niezużyty produkt leczniczy oraz wszystkie materiały, które miały kontakt z produktem leczniczym Ebvallo (odpady stałe i płynne), muszą być traktowane jako odpady potencjalnie zakaźne i usuwane zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałem pochodzenia ludzkiego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1700/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 grudnia 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA
W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

Fujifilm Diosynth Biotechnologies California
2430 Conejo Spectrum Street
Thousand Oaks, CA 91320
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;

- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania bezpieczeństwa i skuteczności tabletkleucelu w leczeniu pacjentów z EBV+ PTLD, podmiot odpowiedzialny będzie dostarczał coroczne aktualizacje dotyczące wszelkich nowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tabletkleucelu.	Co roku (z ponowną oceną)
Nieinterwencyjne badanie bezpieczeństwa stosowania po wydaniu pozwolenia (ang. Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): Obserwacyjne badanie bezpieczeństwa po wydaniu pozwolenia w celu opisanie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności tabletkleucelu u pacjentów z potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną wirusa Epsteina-Barra na terenie Europy.	Złożenie protokołu: w ciągu 3 miesięcy od otrzymania decyzji o dopuszczeniu do obrotu Raport z postępu badania: co roku (z coroczną ponowną oceną)
W celu dalszego scharakteryzowania długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tabletkleucelu u pacjentów z EBV+ PTLD, podmiot odpowiedzialny dostarczy końcowe wyniki trwającego wieloośrodkowego, otwartego badania fazy trzeciej ATA129-EBV-302: u pacjentów po przeszczepieniu narządu litego lub alogenicznych komórek krwiotwórczych z potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną związaną z wirusem Epsteina-Barra po niepowodzeniu leczeniem rytuksymabem lub rytuksymabem i chemioterapią.	Raporty okresowe z coroczną ponowną oceną Końcowy CSR: grudzień 2027

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKSTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ komórek/ml, dyspersja do wstrzykiwań
Tabelekleucel (żywotne limfocyty T swoiste dla wirusa EBV)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Immunoterapia allogenicznymi limfocytami T swoistymi dla wirusa Epsteina-Barr (EBV). Każda fiolka zawiera 1 ml dyspersji komórkowej o stężeniu $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ żywotnych limfocytów T/ml, dyspersja do wstrzykiwań.
Lek zawiera komórki pochodzenia ludzkiego.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: dimetylosulfotlenek, albumina ludzka z surowicy, sól fizjologiczna buforowana fosforanami. Dalsze informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Dyspersja do wstrzykiwań.

Opakowanie teksturowe zawiera pojedynczą dawkę (od 1 do 6 fiolek) zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta. Każda fiolka zawiera 1 ml dyspersji komórkowej. W celu obliczenia dawki dla pacjenta należy sprawdzić rzeczywiste stężenie oraz zapoznać się z kartą informacyjną zawierającą serię produktu (LIS).

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie rozmrażać fiolek (fiolek), dopóki pacjent nie znajdzie się na miejscu, oczekując na podanie dawki.
Przed rozmrożeniem należy wykonać następujące czynności:

1. Potwierdzić dopasowanie identyfikatorów pacjenta do produktu.
2. Przeprowadzić obliczenia dawki.
3. Zapewnić dostępność wymaganych materiałów.
4. Przygotować pacjenta do podania dawki.

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać zamrożony produkt w fazie gazowej ciekłego azotu w temperaturze $\leq -150^{\circ}\text{C}$ do momentu bezpośrednio poprzedzającego przygotowanie produktu do podania. Nie zamrażać ponownie.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Ten lek zawiera komórki krwi ludzkiej. Niezużyty lek lub odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami pochodzenia ludzkiego.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francja

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1700/001

13. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

PFPIN:
Identyfikator pacjenta w placówce:
Numer serii:
Numer FDP:
Liczba fiolek:
Stężenie rzeczywiste: $X, X \times 10^7$ żywotnych limfocytów T/ml
Identyfikator dawcy:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D
--

Nie dotyczy.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

Nie dotyczy.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ komórek/ml, dyspersja do wstrzykiwań
Tabelekleucel (żywotne limfocyty T swoiste dla wirusa EBV)
iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII, KODY DONACJI I PRODUKTU

Nr serii XXXXXXXXXXXX
Identyfikator dawcy XXXX-XXXX-X

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

MFD
allogeniczny

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA KARCIE INFORMACYJNEJ ZAWIERAJĄCEJ
SERIĘ PRODUKTU DOŁĄCZONEJ DO KAŻDEGO ZESTAWU WYSYŁANEGO DO
JEDNEGO PACJENTA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ komórek/ml, dyspersja do wstrzykiwań
Tabelekleucel (żywotne limfocyty T swoiste dla wirusa EBV)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Immunoterapia allogenicznymi limfocytami T swoistymi dla wirusa Epsteina-Barr (EBV). Każda fiolka zawiera 1 ml dyspersji komórkowej o stężeniu $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ żywotne limfocyty T/ml, dyspersja do wstrzykiwań.
Lek zawiera komórki pochodzenia ludzkiego.

Do obliczenia dawki dla pacjenta należy użyć rzeczywistego stężenia wskazanego poniżej.

**3. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK ORAZ DAWKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

OBLICZANIE DAWKI DLA PACJENTA

Objętość używanego rozcieńczalnika (ml) _____

Masa ciała pacjenta (kg) _____

$\times$ dawka docelowa (2×10^6 żywotnych limfocytów T/kg) =

Liczba żywotnych limfocytów T do podania _____

÷

Rzeczywiste stężenie (żywe limfocyty T/ml) _____

=

Potrzebna objętość rozmrożonej dyspersji komórkowej (ml) _____

4. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Nie rozmrażać fiolek (fiolki), dopóki pacjent nie znajdzie się na miejscu, oczekując na podanie dawki.

Przed rozmrożeniem należy wykonać następujące czynności:

1. Potwierdzić dopasowanie identyfikatorów pacjenta do produktu.
2. Przeprowadzić obliczenia dawki.
3. Zapewnić dostępność wymaganych materiałów.
4. Przygotować pacjenta do podania dawki.

Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

5. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Należy zachować ten dokument z obliczeniami dawki i mieć go pod ręką podczas przygotowania produktu leczniczego Ebvallo do podania.

6. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać zamrożony produkt w atmosferze ciekłego azotu w temperaturze $\leq -150^{\circ}\text{C}$ do momentu bezpośrednio poprzedzającego przygotowanie produktu leczniczego do podania. Nie zamrażać ponownie.

Bezpieczeństwo transportu i jakość produktu podczas przewozu są monitorowane przez dostawców usług transportowych i spedycyjnych. W momencie przygotowywania dawki należy potwierdzić przechowywanie produktu leczniczego w temperaturze $\leq -150^{\circ}\text{C}$. Ponadto należy przeprowadzić dopasowanie produktu do pacjenta poprzez porównanie informacji podanych w niniejszym dokumencie z danymi na: 1) opakowaniu tekturowym (takie same numery PFPIN i FDP) oraz 2) etykiecie fiołki (taki sam numer serii i identyfikator dawcy).

7. TERMIN WAŻNOŚCI I INNE INFORMACJE DOTYCZĄCE SERII

INFORMACJE DOTYCZĄCE DOSTARCZONEJ SERII

Poniższa seria została wyprodukowana i dołączona do niniejszej przesyłki:

Nr serii		
Identyfikator dawcy		
Numer gotowego produktu leczniczego (FDP)		
Liczba fiolek		
Rzeczywiste stężenie (żywe limfocyty T/ml)		
Termin ważności		
Markery zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) Dawcy / z komórek dawcy	Przeciwciała IgM	
	Przeciwciała IgG	
	Badanie kwasów nukleinowych (NAT)	

PROFIL HLA SERII PRODUKTU (restrykcje oznaczono **pogrubioną czerwoną czcionką**)

HLA	ALLELE 1	ALLELE 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

8. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI DOTYCZY

Ten lek zawiera komórki krwi ludzkiej. Niezużyty lek albo odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z odpadami pochodzenia ludzkiego.

9. KODY DONACJI I PRODUKTU

DANE PACJENTA

Numer identyfikacyjny pacjenta Pierre Fabre (PFPIN)	
Identyfikator pacjenta w placówce	
Masa ciała pacjenta (kg)	
SEC	

10. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francja

11. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1700/001

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ komórek/ml, dyspersja do wstrzykiwań
Tabelekleucel (żywe limfocyty T swoiste dla wirusa EBV)

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Ebvallo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Ebvallo
3. Jak podawany jest Ebvallo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Ebvallo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Ebvallo i w jakim celu się go stosuje

Ebvallo zawiera substancję czynną tabelekleucel.

Tabelekleucel służy do immunoterapii allogenicznymi limfocytami T. Ta metoda leczenia nazywana jest immunoterapią allogeniczną, ponieważ komórki krwi wykorzystane do wytwarzania tego leku pochodzą od ludzkich dawców, którzy nie są spokrewnieni z leczonym pacjentem. Lek Ebvallo jest wytwarzany w laboratorium z limfocytów T (rodzaj białych krwinek) pochodzących od zdrowego dawcy, który jest odporny na wirusa Epsteina-Barr. Komórki te zostały dobrane indywidualnie do pacjenta otrzymującego Ebvallo. Ebvallo jest podawany we wstrzyknięciu dożylnym.

Ebvallo jest stosowany w leczeniu rzadkiego rodzaju nowotworu zwanego potransplantacyjną chorobą limfoproliferacyjną związaną z zakażeniem wirusem Epsteina-Barr (EBV⁺ PTLN) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 lat i starszych. U niektórych pacjentów choroba ta pojawia się wiele miesięcy lub lat po przeszczepieniu. Przed podaniem leku Ebvallo pacjent otrzymuje leczenie innymi lekami, takimi jak przeciwciała monoklonalne lub chemioterapia.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Ebvallo

Kiedy nie stosować leku Ebvallo

- jeśli pacjent ma uczulenie na tabelekleucel lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeśli pacjent podejrzewa, że może być uczulony, powinien zwrócić się o poradę do lekarza.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ebvallo należy omówić to z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- pacjentowi przeszczepiono narząd stały lub szpik kostny; lekarz może poddać pacjenta kontroli w celu obserwacji podmiotowych i przedmiotowych objawów odrzucenia przeszczepu narządu.
- pacjent ma 65 lat lub więcej; lekarz może poddać pacjenta kontroli w celu obserwacji ciężkich działań niepożądanych.

Po rozpoczęciu przyjmowania leku Ebvallo należy porozmawiać z lekarzem lub pielęgniarką, jeśli:

- pacjent ma przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji typu „*tumour flare*”. W zależności od lokalizacji guza lek Ebvallo może wywołać działanie niepożądane zwane reakcją typu „*tumour flare*”. Guz lub powiększone węzły chłonne mogą nagle stać się bolesne lub powiększyć się, przez co mogą wywoływać ucisk na narządy sąsiadujące z guzem. Reakcja ta występuje zazwyczaj w ciągu kilku pierwszych dni po podaniu leku Ebvallo. Lekarz będzie kontrolował stan pacjenta po podaniu kilku pierwszych dawek, aby stwierdzić, czy guz lub węzeł chłonny może powiększyć się na tyle, aby powodować problemy. Lekarz może podać pacjentowi inne leki w celu leczenia lub zapobiegania reakcjom typu „*tumour flare*”.
- pacjent ma przedmiotowe i podmiotowe objawy choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD). Objawami mogą być: wysypka skórna, nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych we krwi, zażółcenie skóry, nudności, wymioty, biegunka i krwawe stolce.
- pacjent ma przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiej reakcji immunologicznej nazywanej zespołem uwalniania cytokin (CRS), takie jak gorączka, dreszcze, niskie ciśnienie krwi i duszność.
- pacjent ma przedmiotowe i podmiotowe objawy ciężkiej reakcji immunologicznej nazywanej zespołem neurotoksyczności związanej z komórkami efektorowymi układu odpornościowego (ang. *immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome*, ICANS), takie jak zmniejszenie poziomu świadomości, dezorientacja, drgawki i obrzęk mózgu.
- pacjent ma przedmiotowe i podmiotowe objawy reakcji związanych z wlewem, takie jak gorączka.

Składnik leku Ebvallo o nazwie dimetylosulfotlenek (DMSO) może powodować reakcję alergiczną. Lekarz lub pielęgniarka będą kontrolować stan pacjenta w celu wykrycia objawów reakcji alergiczej. Patrz punkt 2. „Ebvallo zawiera sól i dimetylosulfotlenek (DMSO)”.

Lek Ebvallo jest badany na obecność drobnoustrojów zakaźnych, ale pozostaje niewielkie ryzyko zakażenia. Lekarz lub pielęgniarka będą poddawać pacjenta kontroli w celu obserwacji objawów zakażenia i w razie potrzeby wdrożą odpowiednie leczenie.

Pacjenci leczeni Ebvallo nie mogą oddawać krwi, narządów, tkanek ani komórek do przeszczepu.

Ebvallo a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Przed podaniem leku Ebvallo należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarence, jeśli pacjent przyjmuje jakiegokolwiek leki, takie jak chemioterapeutyki lub kortykosteroidy. Jeśli pacjent przyjmuje chemioterapię, ten lek może wpływać na skuteczność działania leku Ebvallo. Jeśli pacjent przyjmuje kortykosteroidy, lekarz powinien zmniejszyć dawkę kortykosteroidów.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Jest to związane z faktem, że

działanie tego leku u kobiet w ciąży lub karmiących piersią nie jest znane i może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku lub dziecku karmionemu piersią. Nie zaleca się stosowania leku Ebvallo w ciąży oraz u kobiet, które mogą zajść w ciążę, niestosujących antykoncepcji.

- Pacjentki, które są w ciąży, lub podejrzewają, że mogły zajść w ciążę po rozpoczęciu leczenia lekiem Ebvallo powinny natychmiast porozmawiać o tym z lekarzem.
- Należy omówić z lekarzem konieczność stosowania antykoncepcji.
- Należy poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje to robić. Lekarz, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści ze stosowania leku Ebvallo dla matki pomoże podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać przyjmowanie leku Ebvallo.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ebvallo ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeżeli po leczeniu tym lekiem u pacjenta wystąpią zaburzenia myślenia lub koncentracji uwagi, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn oraz natychmiast poinformować o tym lekarza.

Lek Ebvallo zawiera sód i dimetylosulfotlenek (DMSO)

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek zawiera 100 mg DMSO na ml. Patrz punkt 2. „Ostrzeżenia i środki ostrożności”

3. Jak podawany jest Ebvallo

Lek Ebvallo jest zawsze podawany przez lekarza lub pielęgniarkę w placówce leczniczej.

Lek Ebvallo jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę we wstrzyknięciu dożylnym. Każde wstrzyknięcie trwa zazwyczaj od 5 do 10 minut.

Każdy cykl leczenia trwa 35 dni. Pacjent otrzymuje 1 wstrzyknięcie na tydzień przez 3 tygodnie, po czym następuje okres około 2 tygodni obserwacji, aby sprawdzić czy konieczne będzie przeprowadzenie więcej niż jednego cyklu leczenia. Lekarz zdecyduje o liczbie cykli leczenia zastosowanych u pacjenta na podstawie odpowiedzi na leczenie lekiem Ebvallo.

Przed podaniem leku Ebvallo

Przed każdym wstrzyknięciem leku lekarz lub pielęgniarka będzie monitorować parametry życiowe pacjenta.

Po podaniu leku Ebvallo

Lekarz lub pielęgniarka będą monitorować parametry życiowe pacjenta, w tym ciśnienie krwi, przez około 1 godzinę po wstrzyknięciu.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli po przyjęciu leku Ebvallo wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych:

- Reakcja typu „*tumour flare*” powodująca takie objawy jak duszność, zaburzenia myślenia lub koncentracji uwagi, ból w miejscu guza, bolesność i obrzęk węzłów chłonnych w okolicach guza, niewysoka gorączka.
- Choroba przeszczep przeciwko gospodarzowi (GvHD) powodująca takie objawy jak wysypka skórna, nieprawidłowa aktywność enzymów wątrobowych we krwi, zażółcenie, nudności, wymioty, biegunka i krwawe stolce.

Inne możliwe działania niepożądane

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób)

- Gorączka
- Biegunka
- Zmęczenie
- Mdłości (nudności)
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- Zmniejszenie apetytu
- Zmniejszenie stężenia sodu we krwi
- Ból brzucha lub uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
- Zmniejszenie liczby białych krwinek (w tym neutrofili)
- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych we krwi
- Zaparcia
- Zwiększenie aktywności enzymu fosfatazy zasadowej we krwi
- Niedotlenienie
- Odwodnienie
- Niskie ciśnienie krwi
- Zatkany nos
- Wysypka skórna, która może przebiegać z zaczerwienieniem, krostkami lub zmianami ropnymi

Często (mogą występować rzadziej niż u 1 na 10 osób):

- Zawroty głowy
- Ból głowy
- Zmniejszone stężenie magnezu, potasu lub wapnia we krwi
- Świąd
- Dreszcze
- Zmniejszenie liczby białych krwinek (limfocytów)
- Zmniejszenie liczby białych krwinek (neutrofili) z towarzyszącą gorączką
- Osłabienie mięśni
- Ból stawów, obrzęk i sztywność
- Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
- Świszczący oddech
- Splątanie i dezorientacja
- Bóle pleców
- Ból mięśni
- Zakażenia nosa i gardła
- Ból w klatce piersiowej
- Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi
- Zapalenie okrężnicy
- Ból
- Zmniejszenie liczby płytek we krwi
- Wzdęcia
- Delirium
- Zmniejszony poziom świadomości

- Uderzenia gorąca
- Zapalenie płuc
- Senność
- Przyspieszone bicie serca
- Ból w obrębie guza
- Zmniejszenie stężenia fibrynogenu we krwi (białka biorącego udział w krzepnięciu krwi)
- Wzdęcia
- Obrzęki
- Owrzodzenie skóry
- Niebieskie zabarwienie skóry (sinica) z powodu niskiego stężenia tlenu
- Utrudnione lub bolesne wypróżnienia
- Pogorszenie ogólnego stanu zdrowia fizycznego
- Drętwienie, mrowienie lub uczucie pieczenia w dłoniach lub stopach
- Krwawienie w płucach
- Przebarwienie skóry
- Zakażenie skóry
- Uszkodzenie tkanek miękkich
- Uporczywy kaszel

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Ebvallo

Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarz są odpowiedzialni za przechowywanie tego leku i prawidłowe usuwanie wszelkich jego pozostałości. Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla pracowników służby zdrowia.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności. Termin ważności podany jest w karcie informacyjnej zawierającej serię (LIS) i na pudełku tekturowym.

Należy przechowywać zamrożony lek Ebvallo w atmosferze ciekłego azotu w temperaturze -150°C lub niższej do czasu rozmrożenia przed podaniem pacjentowi.

Lek należy rozmrozić i rozcieńczyć w ciągu 1 godziny od rozpoczęcia rozmrażania. Lek należy podać w ciągu 3 godzin od rozpoczęcia rozmrażania.

Po rozmrożeniu i rozcieńczeniu przechowywać w temperaturze od 15°C do 25°C. Chronić przed światłem. Nie zamrażać ponownie. Nie poddawać napromienianiu.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Ebvallo

- Ebvallo zawiera tabletki leucel w przybliżonym stężeniu od $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$ komórek/ml.
- Pozostałe składniki (substancje pomocnicze) to: dimetylosulfotlenek, albumina ludzka z surowicy, sól fizjologiczna buforowana fosforanami. Patrz punkt 2 „Lek Ebvallo zawiera sól i dimetylosulfotlenek (DMSO)”.

Jak wygląda Ebvallo i co zawiera opakowanie

Ebvallo jest półprzezroczystą, bezbarwną do lekko żółtej dyspersją komórkową do wstrzykiwań.

Lek Ebvallo jest dostarczany w pudełkach tekturowych zawierających od 1 do 6 fiolek, w zależności od wymaganej dla danego pacjenta dawki. Każda fiołka zawiera 1 ml tego leku.

Podmiot odpowiedzialny

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francja

Wytwórca

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Parc industriel de la Chartreuse

81100 Castres

Francja

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Należy uważnie zapoznać się z treścią niniejszej procedury przed podaniem leku Ebvallo.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

- Ten produkt leczniczy zawiera komórki krwi ludzkiej. Osoby należące do fachowego personelu medycznego mający kontakt z produktem Ebvallo muszą podjąć odpowiednie środki ostrożności (noszenie rękawiczek i okularów), aby uniknąć potencjalnego przeniesienia chorób zakaźnych.

Przygotowanie przed podaniem

- Tożsamość pacjenta musi zgadzać się z identyfikatorami pacjenta (numerem PFPIN i identyfikatorem pacjenta w placówce) podanymi na dołączonej karcie informacyjnej zawierającej serię (LIS) produktu Ebvallo i na pudełku tekturowym. Identyfikację produktu dla danego pacjenta należy przeprowadzić poprzez porównanie informacji podanych w karcie LIS z danymi na: 1) pudełku tekturowym (takie same numery PFPIN i FDP) oraz 2) etykiecie fiołki (taki sam numer serii i identyfikator dawcy). Nie należy przygotowywać ani podawać Ebvallo, jeśli nie można potwierdzić tożsamości pacjenta lub zidentyfikować właściwego produktu dla pacjenta. Przed rozmrożeniem należy dopilnować, aby przeprowadzone zostały konieczne obliczenia dawki, dostępne były wszystkie materiały potrzebne do przygotowania dawki, a pacjent znajdował się na miejscu i został poddany ocenie klinicznej.

Obliczenie dawki

- Informacje dotyczące stężenia komórek w fiolce znajdują się w dołączonej karcie zawierającej serię produktu (LIS) i na pudełku tekturowym.
- Uwaga: Stężenie żywotnych komórek T podane w karcie LIS i na pudełku tekturowym jest rzeczywistym stężeniem w każdej fiolce. Może się ono różnić od stężenia nominalnego podanego na etykiecie fiolki, którego nie należy wykorzystywać do obliczeń związanych z przygotowaniem dawki. Każda fiołka zawiera 1 ml dyspersji komórkowej.

Przygotowanie rozcieńczalnika

- Wybrać odpowiednią objętość rozcieńczalnika (30 ml dla pacjenta o masie ciała ≤ 40 kg; 50 ml dla pacjenta o masie ciała > 40 kg).
- Stosując technikę aseptyczną, pobrać odpowiednią objętość rozcieńczalnika do strzykawki dozującej.

Rozmrażanie

- Proces rozmrażania Ebvallo można rozpocząć po przybyciu pacjenta na miejsce i poddaniu go ocenie klinicznej.
- Wyjąć opakowanie tekturowe z fazy gazowej ciekłego azotu w temperaturze $\leq -150^{\circ}\text{C}$.
- Zamrożone fiolki z Ebvallo należy umieścić podczas rozmrażania w sterylnej torbie w celu ochrony przed zanieczyszczeniem i rozmrażać w pozycji pionowej w łaźni wodnej o temperaturze 37°C lub w komorze do suchego rozmrażania.
- Zapisać godzinę rozpoczęcia rozmrażania. Podczas rozmrażania produktu leczniczego należy delikatnie obracać fiolkę (fiolki) z produktem, aż do stwierdzenia całkowitego rozmrożenia (około 2,5 do 15 minut). Produkt należy wyjąć z urządzenia do rozmrażania natychmiast po zakończeniu rozmrażania.
- Dawkę należy przygotować w ciągu 1 godziny od rozpoczęcia rozmrażania.
- Rozmrożonego lub przygotowanego produktu nie wolno ponownie zamrażać. Nie poddawać napromienianiu.

Rozcieńczanie i przygotowywanie dawki

- Delikatnie odwrócić fiolkę (fiolki) do wymieszania dyspersji komórkowej.
- Stosując technikę aseptyczną, pobrać potrzebną objętość dyspersji komórkowej z dostarczonej fiolki (fiolek) zawierającej(-ych) produkt do strzykawki do pobierania produktu, używając igły o rozmiarze 18G bez filtra.
- Stosując technikę aseptyczną, przenieść dyspersję komórkową ze strzykawki do pobierania produktu do strzykawki dozującej (napęlnionej uprzednio rozcieńczalnikiem). Dopilnować, aby ze strzykawki do pobierania produktu przeniesiona została cała jej zawartość.
- Sprawdzić rozcieńczony produkt Ebvallo w strzykawce dozującej: dyspersja komórkowa powinna mieć wygląd półprzezroczystego, mętnego roztworu. Jeśli pojawią się widoczne grudki, należy nadal delikatnie mieszać roztwór. Drobne grudki materiału komórkowego powinny rozproszyć się przy delikatnym mieszaniu ręcznym.
- Podczas przygotowywania dawki i podawania należy utrzymać produkt Ebvallo w temperaturze od 15°C do 25°C . Dawkę należy przygotować w ciągu 1 godziny od rozpoczęcia rozmrażania. Podawanie produktu należy zakończyć w ciągu 3 godzin od rozpoczęcia rozmrażania. Produkt leczniczy Ebvallo zawiera 10% DMSO. Ebvallo należy wstrzyknąć pacjentowi tak szybko, jak to możliwe po rozmrożeniu.

Podanie

- Podać lek Ebvallo w pojedynczej dawce dożylniej, po rozcieńczeniu.
- Podłączyć strzykawkę z gotowym produktem leczniczym do cewnika dożylnego pacjenta i wstrzykiwać przez 5 do 10 minut.
- Po podaniu całości Ebvallo ze strzykawki, przepłukać wkłucie dożylnie ≥ 10 ml roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań.

Środki ostrożności, które należy podjąć w razie przypadkowej ekspozycji

W razie przypadkowej ekspozycji należy postępować zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałem pochodzenia ludzkiego, co może obejmować między innymi umycie skażonej skóry i zdjęcie skażonej odzieży. Powierzchnie robocze i materiały, które mogły mieć kontakt z produktem Ebvallo należy odkazić odpowiednim środkiem dezynfekującym.

Środki ostrożności, które należy podjąć podczas utylizacji produktu leczniczego

Niezużyty produkt leczniczy oraz wszystkie materiały, które miały kontakt z Ebvallo (odpady stałe i płynne), muszą być traktowane jako odpady potencjalnie zakaźne i usuwane zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi postępowania z materiałem pochodzenia ludzkiego.