

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ buniek/ml injekčná disperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

2.1 Všeobecný opis

Ebvallo (tabelecleucel) je allogénna imunoterapia T-bunkami špecifickými proti vírusu Epsteina-Barrovej (EBV), ktorá je zacielená a eliminuje EBV pozitívne bunky vymedzené typom - reštrikciou HLA (human leukocyte antigen). Tabelecleucel sa vyrába z T-buniek získaných od ľudských darcov. Každá šarža lieku Ebvallo sa testuje na špecifickosť lýzy EBV+ cieľov, HLA-reštrikciu špecifickosti lýzy a verifikáciu nízkej aloreaktivity. Pre každého pacienta je na základe vhodnej HLA reštrikcie vybraná šarža lieku Ebvallo z existujúcej databanky produktov.

2.2 Kvalitatívne a kvantitatívne zloženie

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml použiteľného objemu lieku Ebvallo v koncentrácii $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ životaschopných T-buniek/ml injekčnej disperzie. Kvantitatívne informácie týkajúce sa aktuálnej koncentrácie, profilu HLA a výpočtu dávky pre pacienta sú uvedené v informačnom liste šarže (*Lot Information Sheet*, LIS) vloženom do prepravnej nádoby používanej na prepravu lieku.

Celkový počet injekčných liekoviek v jednej krabicike (od 1 injekčnej liekovky do 6 injekčných liekoviek) zodpovedá potrebe dávkovania u každého individuálneho pacienta v závislosti od telesnej hmotnosti pacienta (pozri časti 4.2 a 6.5).

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Tento liek obsahuje 100 mg dimetylsulfoxidu (DMSO) v jednom ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná disperzia

Priesvitná, bezfarebná až slabo žltkastá bunková disperzia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ebvallo je indikovaný vo forme monoterapie na liečbu dospelých a pediatrických pacientov vo veku 2 rokov a starších s relapsujúcim alebo refraktérnym posttransplantačným lymfoproliferatívnym ochorením pozitívnym na vírus Epsteina-Barrovej (EBV⁺ PTLTD), ktorí dostali minimálne jednu predchádzajúcu liečbu. U pacientov s transplantáciou solídneho orgánu prechádzajúca liečba zahŕňa chemoterapiu, pokiaľ sa chemoterapia nepovažuje za nevhodnú.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Ebvallo sa má podávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami pri liečbe rakoviny v kontrolovanom zdravotníckom zariadení, v ktorom je k dispozícii adekvátne vybavenie na zvládnutie nežiaducich reakcií vrátane nežiaducich reakcií, pri ktorých sa vyžadujú okamžité opatrenia.

Dávkovanie

Liečba pozostáva z opakovaných injekčných dávok obsahujúcich disperziu životaschopných T-buniek v jednej alebo vo viacerých injekčných liekovkách.

Odporúčaná dávka lieku Ebvallo obsahuje 2×10^6 životaschopných T- buniek na kg telesnej hmotnosti pacienta.

Výpočet dávky

telesná hmotnosť pacienta (kg) $\times$ cieľová dávka (2×10^6 životaschopných T-buniek /kg) = počet životaschopných T-buniek, ktorý sa má podať
 $\div$ aktuálna koncentrácia (životaschopné T-bunky/ml)* = požadovaný objem rozmrazenej bunkovej disperzie (ml)**

*Informácie týkajúce sa aktuálnej koncentrácie buniek v jednej injekčnej liekovke, nájdete v sprievodnom informačnom liste o šarži (LIS) a na krabíčke.

**Objem odobratej bunkovej disperzie, ktorý sa má nariediť, pozri časť 6.6.

Poznámka: koncentrácia životaschopných T-buniek na LIS a krabíčke je aktuálna koncentrácia každej injekčnej liekovky. Táto koncentrácia sa môže líšiť od nominálnej koncentrácie uvedenej na etikete injekčnej liekovky, ktorá sa nesmie použiť na výpočet pri príprave dávky. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml použiteľného objemu.

Liek sa podáva počas viacerých 35-dňových cyklov, počas ktorých pacienti dostanú liek Ebvallo v 1., 8. a 15. deň, po čom nasleduje obdobie sledovania do 35. dňa. Odpoveď sa posudzuje približne v 28. dni.

Počet cyklov lieku, ktorý sa má podať, sa stanoví na základe odpovede na liečbu uvedenej v tabuľke 1. Ak sa nedosiahne úplná alebo čiastočná odpoveď, pacient môže prejsť na šaržu lieku Ebvallo s inou reštrikciou HLA (až do 4 rôznych reštrikcií), ktorá sa vyberie z existujúcej zásoby lieku.

Tabuľka 1: Algoritmus liečby

Pozorovaná odpoveď ^a	Opatrenie
Úplná odpoveď (<i>complete response</i> , CR)	Podajte ďalší cyklus lieku Ebvallo s rovnakou reštrikciou HLA. Ak sa u pacienta dosiahnu 2 po sebe idúce CR (maximálna odpoveď), neodporúča sa žiadna ďalšia liečba liekom Ebvallo.
Čiastočná odpoveď (<i>partial response</i> , PR)	Podajte ďalší cyklus lieku Ebvallo s rovnakou reštrikciou HLA. Ak sa u pacienta dosiahnu 3 po sebe idúce PR (maximálna odpoveď), neodporúča sa žiadna ďalšia liečba liekom Ebvallo.
Stabilizované ochorenie (<i>stable disease</i> , SD)	Podajte ďalší cyklus lieku Ebvallo s rovnakou reštrikciou HLA. Ak budú následné cykly viesť k druhému SD, podajte liek Ebvallo s inou reštrikciou HLA.
Progresívne ochorenie (<i>progressive disease</i> , PD)	Podajte ďalší cyklus lieku Ebvallo s inou reštrikciou HLA.
Neurčitá odpoveď (<i>indeterminate response</i> , IR)	Podajte ďalší cyklus lieku Ebvallo s rovnakou reštrikciou HLA. Ak budú následné cykly viesť k druhej IR, podajte liek Ebvallo s inou reštrikciou HLA.

^a Úplná odpoveď na konci cyklu, po ktorej nasleduje čiastočná odpoveď alebo iná odpoveď počas ktoréhokoľvek následného cyklu, sa považuje za progresívne ochorenie.

Sledovanie

Krátko pred každou injekciou lieku Ebvallo, do 10 minút po podaní injekcie a 1 hodinu od začatia podávania injekcie sa odporúča sledovať vitálne prejavy (pozri časť 4.4).

Vynechaná dávka

Ak pacient vynechá dávku, vynechaná dávka sa má podať hneď, ako je to možné.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U pacientov vo veku ≥ 65 rokov sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.1). Ebvallo sa má u starších osôb používať s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene a obličiek

U pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Dávkovanie a podávanie u pediatrických pacientov vo veku 2 roky a starších je rovnaké ako u dospelých pacientov.

Bezpečnosť a účinnosť lieku Ebvallo u pediatrických pacientov mladších ako 2 roky neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Ebvallo je určený len na intravenózne použitie.

Podávanie lieku

- Ebvallo podávajte intravenózne formou jednorazovej dávky po nariadení.
- Pripojte injekčnú striekačku obsahujúcu hotový liek k intravenóznemu katétru pacienta a injekciu podávajte počas 5 až 10 minút.
- Po úplnom vyprázdnení lieku Ebvallo z injekčnej liekovky, intravenóznú súpravu prepláchnite ≥ 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Podrobné pokyny na prípravu, náhodnú expozíciu a likvidáciu lieku, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Musia sa uplatniť požiadavky na sledovateľnosť bunkových liekov na inovatívnu liečbu. Na zaistenie (do)sledovateľnosti sa názov lieku, číslo šarže a meno liečeného pacienta musia uchovávať po dobu 30 rokov od dátumu expirácie lieku.

Reakcia vzplanutia nádoru (*Tumour flare reaction*, TFR)

Pri používaní lieku Ebvallo sa objavila TFR, vo všeobecnosti počas prvých niekoľkých dní po podaní liečby. TFR predstavuje akútnu zápalovú reakciu postihujúcu oblasti nádoru, ktorá môže zahŕňať náhle a bolestivé zväčšenie nádoru alebo zväčšenie lymfatických uzlín postihnutých ochorením. TFR môže napodobňovať progresiu ochorenia.

U pacientov s vysokou mierou záťaže spôsobenej nádorom pred liečbou sa vyskytuje riziko výskytu závažnej TFR. V závislosti od lokalizácie nádoru alebo lymfadenopatie, sa v dôsledku účinku hmoty môžu objaviť komplikácie (napr. respiračná tieseň a kognitívne poruchy) zahŕňajúce tlak/zablokovanie priľahlých anatomických štruktúr. U tých pacientov, u ktorých poloha nádoru môže potenciálne viesť ku komplikáciám, sa pred podaním lieku Ebvallo môže zväžiť podanie analgetík, nesteroidových protizápalových liečiv (NSAID) alebo cielenej rádioterapie. U pacientov je potrebné pozorne sledovať prejavy a príznaky TFR, najmä počas prvého cyklu.

Choroba štepu proti hostiteľovi (*Graft-versus-host disease, GvHD*)

Po liečbe liekom Ebvallo bola hlásená GvHD. Tá môže skôr súvisieť so znížením alebo vysadením imunosupresívnych terapií pri liečbe PTLT ako s priamym účinkom lieku Ebvallo. Je potrebné zväžiť prínos liečby liekom Ebvallo oproti riziku novej GvHD. U pacientov je potrebné sledovať prejavy a príznaky GvHD ako sú napr. kožná vyrážka, abnormálne hladiny pečenej enzýmov v krvi, žltáčka, nevoľnosť, vracanie, hnačka a krv v stolici.

Odmietnutie transplantátu solídneho orgánu

Po liečbe liekom Ebvallo bolo hlásené odmietnutie transplantátu solídneho orgánu. Liečba liekom Ebvallo môže zvýšiť riziko odmietnutia u príjemcov transplantátu solídneho orgánu. To môže skôr súvisieť so znížením alebo vysadením imunosupresívnych terapií pri liečbe PTLT ako s priamym účinkom lieku Ebvallo. Pred začatím liečby je potrebné zväžiť prínos liečby liekom Ebvallo oproti riziku možného odmietnutia transplantátu solídneho orgánu. U pacientov je potrebné sledovať prejavy a príznaky odmietnutia transplantátu solídneho orgánu.

Odmietnutie transplantátu kostnej drene

Existuje možné riziko odmietnutia transplantátu kostnej drene na základe humorálnych alebo bunkami sprostredkovaných imunitných reakcií. V klinických štúdiách nebol hlásený žiadny prípad odmietnutia transplantátu kostnej drene. U pacientov je potrebné sledovať prejavy a príznaky odmietnutia transplantátu kostnej drene.

Syndróm uvoľňovania cytokínov (*Cytokine release syndrome, CRS*)

Po liečbe liekom Ebvallo bol hlásený CRS. U pacientov je potrebné sledovať prejavy a príznaky CRS ako sú napr. pyrexia, zimnica, hypotenzia a hypoxia. Pri diagnóze CRS je potrebné vylúčiť možné príčiny systémovej zápalovej odpovede vrátane infekcie. CRS sa má liečiť podľa rozhodnutia lekára na základe klinického stavu pacienta.

Syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (*Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*)

Po liečbe liekom Ebvallo bol hlásený ICANS. U pacientov je potrebné sledovať prejavy a príznaky ICANS ako sú napr. znížená úroveň vedomia, zmätenosť, záchvaty a opuch mozgu. Pri diagnóze ICANS je potrebné vylúčiť iné príčiny.

Reakcie súvisiace s podávaním infúzie

Po podaní infúzie lieku Ebvallo boli hlásené reakcie súvisiace s podávaním infúzie ako napr. pyrexia a bolesť hrudníka iného ako srdcového pôvodu. U pacientov je potrebné sledovať prejavy a príznaky reakcií súvisiacich s podávaním infúzie počas minimálne 1 hodiny po podaní liečby.

Reakcie z precitlivenosti

Pre obsah dimetylsulfoxidu (DMSO) v lieku Ebvallo sa môžu objaviť závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie.

Prenos infekčných agens

Ebvallo sa získava z darovaných ľudských krviniek. U darcov sa vykonávajú vyšetrenia a s negatívnym výsledkom testov na príslušné agens prenosných chorôb a ochorení vrátane HBV, HCV a HIV. Hoci sú šarže tablecleucelu skúšané na sterilitu, prítomnosť mykoplaziem a náhodných agensov, existuje riziko prenosu infekčných agensov.

Niektoré šarže tablecleucelu sú vyrábané od darcov, ktorí sú pozitívni na cytomegalovírus (CMV). Všetky šarže sú skúšané, aby sa zaistilo, že nedôjde k nedetegovaniu žiadneho náhodného agens vrátane CMV. Počas klinického vývoja boli šarže tablecleucelu vyrobené od darcov pozitívnych na CMV podávané pacientom negatívnym na CMV, ak vhodná šarža vyrobená od darcu séronegatívneho na CMV nebola dostupná, v tejto subpopulácii sa nepozorovali žiadne sérokonverzie.

Zdravotnícki pracovníci podávajúci liek Ebvallo musia preto po liečbe sledovať, či sa u pacientov nevyskytnú prejavy a príznaky infekcií a v prípade potreby začať vhodnú liečbu.

Darovanie krvi, orgánu, tkaniva a buniek

Pacienti liečení liekom Ebvallo nesmú darovať krv, orgány, tkanivá a bunky na transplantáciu.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Populácia starších pacientov

K dispozícii sú len obmedzené údaje týkajúce sa populácie starších pacientov. Na základe dostupných údajov sa v populácii starších pacientov (vo veku ≥ 65 rokov) môže vyskytovať zvýšené riziko závažných nežiaducich udalostí vedúcich k hospitalizácii/predĺženiu hospitalizácie, psychických porúch, porúch ciev a infekcií a nákaz. Ebvallo sa má používať u starších pacientov s opatrnosťou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

Imunosupresívne a cytotoxické liečby

Niektoré súčasne alebo v nedávnej dobe podávané lieky vrátane chemoterapie (systémovej alebo intratekálnej), terapií založených na protilátkach voči T-bunkám, extrakorporálnej fotoferézy alebo brentuximab vedotínu môžu potenciálne ovplyvniť účinnosť lieku Ebvallo. Ebvallo sa má podávať len po dostatočne dlhom období na odstránenie takýchto liečiv z tela.

U pacientov liečených dlhodobou liečbou kortikosteroidmi sa má dávka týchto liečiv znížiť na najnižšiu klinicky bezpečnú a vhodnú hladinu, pri prednizóne alebo ekvivalentnom liečive sa odporúča nepresiahnuť dávku 1 mg/kg na deň. Liek Ebvallo sa nehodnotil u pacientov liečených kortikosteroidmi v dávkach prednizónu alebo ekvivalentného liečiva vyšších ako 1 mg/kg na deň.

V klinických štúdiách užívali pacienti cyklosporín, takrolimus, sirolimus a iné imunosupresíva v najnižšej dávke považovanej za klinicky bezpečnú a vhodnú.

Protilátky voči CD20

Pretože údaje opisujúce vlastnosti *in vitro* preukázali neprítomnosť expresie CD20 na tablecleucele, neočakáva sa, že liečby protilátkami voči CD20 budú ovplyvňovať účinnosť tablecleucelu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Neexistujú žiadne údaje o použití tablecleucelu u gravidných žien. S tablecleucelom sa na zvieratách nevykonali žiadne štúdie reprodukčnej a vývinovej toxicity. Potenciál tablecleucelu prechádzať na plod alebo vyvolať poškodenie plodu po jeho podaní gravidnej žene nie je známy. Ebvallo sa neodporúča počas gravidity a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu. Gravidné ženy je potrebné poučiť o možných rizikách pre plod.

Na poskytnutie odporúčania týkajúceho sa dĺžky trvania antikoncepcie po liečbe liekom Ebvallo nie sú k dispozícii nedostatočné údaje týkajúce sa expozície.

Dojčenie

Nie je známe či sa tablecleucel vylučuje do materského mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Dojčiace ženy je potrebné poučiť o možných rizikách pre dojčené dieťa. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu tablecleucelom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa účinku tablecleucelu na fertilitu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ebvallo má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, napr. závrat, únava (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli pyrexia (31,1 %), hnačka (26,2 %), únava (23,3 %), nevoľnosť (18,4 %), anémia (16,5 %), znížená chuť do jedla (15,5 %), hyponatriémia (15,5 %), bolesť brucha (14,6 %), pokles počtu neutrofilov (14,6 %), pokles počtu leukocytov (14,6 %), zvýšená hladina aspartátaminotransferázy (13,6 %), zápcha (12,6 %), zvýšená hladina alanínaminotransferázy (11,7 %), zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi (11,7 %), hypoxia (11,7 %), dehydratácia (10,7 %), hypotenzia (10,7 %), nazálna kongescia (10,7 %) a vyrážka (10,7 %). Najzávažnejšími nežiaducimi reakciami boli reakcia vzplanutia nádoru (1 %) a choroba štepu proti hostiteľovi (4,9 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Databáza bezpečnosti pozostáva z údajov od 340 pacientov (EBV⁺ PTLĐ a iné ochorenia súvisiace s EBV) z klinických štúdií, užívania lieku mimo klinického skúšania a užívania lieku na základe žiadosti o použitie neregistrovaného lieku. Frekvencie výskytu nežiaducich reakcií boli vypočítané u 103 pacientov zo štúdie ALLELE a štúdie EBV-CTL-201, v ktorých boli zhromaždené všetky udalosti (závažné a nezávažné). Vo zvyšnom programe klinického vývoja boli zhromaždené len závažné udalosti. V tabuľke 2 sú uvedené nežiaduce reakcie hlásené z klinických skúšaní. Tieto reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie identifikované pri lieku Ebvallo

Trieda orgánových systémov (TOS)	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
Infekcie a nákazy	infekcia horných dýchacích ciest infekcia kože	Časté časté
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	nádorová bolesť reakcia vzplanutia nádoru	Časté časté
Poruchy krvi a lymfatického systému	anémia febrilná neutropénia	veľmi časté časté
Poruchy imunitného systému	choroba štepu proti hostiteľovi ^a	Časté
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla hyponatriémia dehydratácia hypomagneziémia hypokaliémia hypokalcémia	veľmi časté veľmi časté veľmi časté časté časté časté
Psychické poruchy	stav zmätenosti delírium dezorientácia	časté časté časté
Poruchy nervového systému	závrat bolesť hlavy znížená úroveň vedomia spavosť periférna senzorická neuropatia	časté časté časté časté časté
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Tachykardia	časté
Poruchy ciev	hypotenzia nával horúčavy cyanóza	veľmi časté časté časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	hypoxia nazálna kongescia sipot pneumonitída syndróm kašľa spojený s ochorením horných dýchacích ciest krvácanie do pľúc	veľmi časté veľmi časté časté časté časté časté
Poruchy gastrointestinálneho traktu	hnačka nevoľnosť bolesť brucha ^b zápcha kolitída abdominálna distenzia plynatosť dyschézia	veľmi časté veľmi časté veľmi časté veľmi časté časté časté časté časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva	vyrážka ^c svrbenie kožný vred hypopigmentácia kože	veľmi časté časté časté časté
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	svalová slabosť artralgia bolesť chrbta myalgia artritída stuhnutosť kĺbov nekróza mäkkého tkaniva	časté časté časté časté časté časté časté
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	pyrexia únava zimnica bolesť hrudníka ^d bolesť ohraničený opuch zhoršenie celkového zdravotného stavu	veľmi časté veľmi časté časté časté časté časté časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	pokles počtu neutrofilov	veľmi časté

Trieda orgánových systémov (TOS)	Nežiaduca reakcia	Frekvencia
	pokles počtu leukocytov zvýšená hladina aspartátaminotransferázy zvýšená hladina alanínaminotransferázy zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi pokles počtu lymfocytov zvýšená hladina kreatinínu v krvi zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi pokles počtu trombocytov znížená hladina fibrinogénu v krvi	veľmi časté veľmi časté veľmi časté veľmi časté časté časté časté časté časté
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	opuch po ošetrovaní	časté

^a Choroba štep proti hostiteľovi (GvHD) zahŕňa GvHD v gastrointestinálnom trakte, GvHD v pečeni, makulopapulárnu vyrážku (kožnú GvHD).

^b Bolesť brucha zahŕňa bolesť brucha, nepríjemný pocit v bruchu, bolesť v spodnej časti brucha.

^c Vyrážka zahŕňa vyrážku, erytematóznu vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, pustulárnu vyrážku.

^d Bolesť hrudníka zahŕňa muskuloskeletálnu bolesť hrudníka, bolesť hrudníka iného ako srdcového pôvodu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reakcia vzplanutia nádoru

Reakcia vzplanutia nádoru bola hlásená u 1 pacienta (1 %). Udalosť bola 3. stupňa a pacient sa zotavil. Objavila sa v deň podania dávky a trvala 60 dní.

Choroba štep proti hostiteľovi

GvHD bola hlásená u 5 pacientov (4,9 %). Dvaja pacienti (40 %) mali udalosť 1. stupňa, 1 pacient (20 %) mal udalosť 2. stupňa, 1 pacient (20 %) mal udalosť 3. stupňa a 1 pacienti (20 %) mal udalosť 4. stupňa. Neboli hlásené žiadne fatálne udalosti. Štyria pacienti (80 %) sa z GvHD zotavili. Medián času do výskytu bol 42 dní (rozmedzie: 8 až 44 dní). Medián trvania bol 35 dní (rozmedzie: 7 až 133 dní).

Imunigenita

Pri lieku Ebvallo existuje možnosť výskytu imunogenity. V súčasnosti nie sú dostupné informácie naznačujúce, že možnosť výskytu imunogenity voči lieku Ebvallo vplýva na bezpečnosť alebo účinnosť.

Pediatrická populácia

U pediatrických pacientov sú k dispozícii obmedzené údaje (pozri časť 5.1). Osem pacientov bolo vo veku ≥ 2 až < 6 rokov, 16 pacientov bolo vo veku ≥ 6 až < 12 rokov, 17 pacientov bolo vo veku ≥ 12 až < 18 rokov. Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí boli podobné ako u dospelých. Nežiaduce reakcie súvisiace so zvýšením hladiny alanínaminotransferázy, zvýšením hladiny aspartátaminotransferázy a osteomyelitídou boli hlásené ako závažné len u pediatrických pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Neexistujú žiadne údaje týkajúce sa predávkovania liekom Ebvallo.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné cytostatiká, ATC kód: L01XL09.

Mechanizmus účinku

Ebvallo je imunoterapia alogénnymi T-bunkami špecifickými pre EBV, ktorá je zacielená a ničí bunky infikované EBV na základe reštrikcie HLA. Ebvallo má rovnaký mechanizmus účinku ako je mechanizmus účinku preukázaný pri endogénnych cirkulujúcich T-bunkách darcov, z krvi ktorých je liek pripravený. Receptor pre T-bunky každej klonálnej populácie v lieku Ebvallo rozpoznáva peptid EBV v komplexe so špecifickou molekulou HLA na povrchu cieľovej bunky (reštrikčná alela HLA) a umožňuje lieku vykazovať cytotoxický účinok proti bunkám infikovaných EBV.

Farmakodynamické účinky

Vo viacerých klinických štúdiách po podaní lieku Ebvallo nedošlo k žiadnej významnej zmene hladín systémových cytokínov IL-1 β , IL-2, IL-6 a TNF α v porovnaní s východiskovým stavom.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdia ALLELE je prebiehajúca, multicentrická, otvorená štúdia fázy 3 s jednou skupinou u 43 dospelých a pediatrických pacientov s EBV⁺ PTLD po SOT alebo HCT po zlyhaní predchádzajúcej liečby. Pacienti boli priradení do vopred definovaných skupín na základe typu transplantátu a zlyhania liečby pred liečbou EBV⁺ PTLD. Skupinu SOT (29 pacientov) tvorili pacienti s SOT, u ktorých došlo k zlyhaniu monoterapie rituximabom (13 pacientov) a pacienti s SOT, u ktorých došlo k zlyhaniu rituximabu v kombinácii s chemoterapiou (SOT-R+C, 16 pacientov). Skupinu HCT (14 pacientov) tvorili pacienti s HCT, u ktorých došlo k zlyhaniu liečby rituximabom. Vhodní pacienti podstúpili predchádzajúcu HCT alebo SOT (oblička, pečeň, srdce, pľúca, pankreas, tenké črevo alebo akákoľvek kombinácia), mali diagnózu EBV⁺ PTLD potvrdenú biopsiou s rádiograficky merateľným ochorením a zlyhanie monoterapie rituximabom alebo liečby rituximabom v kombinácii s akýmkoľvek súbežným alebo následne podávaným režimom chemoterapie na liečbu EBV⁺ PTLD. Najčastejšie podávanou kombináciou chemoterapie bol cyklofosamid, doxorubicínium-chlorid, vinkristínium-sulfát a prednizón. Pacienti s chorobou štepu proti hostiteľovi (GvHD) $\geq$ 2. stupňa, aktívnou PTLD centrálného nervového systému (CNS), Burkittovým lymfómom, klasickým Hodgkinovým lymfómom alebo akýmkoľvek T-bunkovým lymfómom boli vylúčení. Pacienti užívali štandardnú profylaktickú liečbu antivirotikami do 30 dní od poslednej dávky lieku Ebvallo. V tabuľke 3 sú zhrnuté demografické a východiskové parametre uvedených skupín SOT R+C a HCT.

Tabuľka 3: Súhrn demografických a východiskových charakteristík v štúdii ALLELE v skupinách SOT R+C a HCT

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^{a,b} po rituximabe a chemoterapii (N = 16)	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a po rituximabe (N = 14)
Vek		
Medián rokov (min, max)	39,2 (16,7; 81,5)	51,9 (3,2; 73,2)
Muži, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
Skóre ECOG (vek $\geq$ 16)^c		
Pacienti vo vekovej skupine	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG $\geq$ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Chýbajúce údaje	1 (6,3)	0
Skóre Lansky (veku < 16)^c		
Pacienti vo vekovej skupine	0	1
Lansky < 60	0	0
Lansky $\geq$ 60	0	1 (100)

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^{a,b}	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	po rituximabe a chemoterapii	po rituximabe
	(N = 16)	(N = 14)
Zvýšená hladina LDH (vek ≥ 16), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
Prognostický index upravený na PTLD^d (vek ≥ 16), n (%)		
Nízke riziko	1 (6,3)	1 (7,7)
Stredné riziko	6 (37,5)	6 (46,2)
Vysoké riziko	8 (50,0)	6 (46,2)
Neznáme	1 (6,3)	0
Morfológia/histológia PTLD, n (%)		
DLBCL	10 (62,5)	10 (71,4)
Iné ^e	4 (25,0)	3 (21,4)
Plazmoblastický lymfóm	2 (12,5)	1 (7,1)
Extranodálne ochorenie	13 (81,3)	9 (64,3)
Predchádzajúce liečby		
Medián počtu predchádzajúcich systémových terapií (min, max)	2,0 (1; 5)	1,0 (1; 4)
Monoterapia rituximabom, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Monoterapia rituximabom v prvej línii, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Režim obsahujúci chemoterapiu ^f , n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DLBCL = difúzny veľký B-bukový lymfóm; EBV⁺ PTLD = posttransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie s pozitívnym výsledkom na vírus Epstein-Barrovej; ECOG = Východná spolupracujúca onkologická skupina; HCT = transplantát hematopoetických buniek; LDH = laktátdehydrogenáza; max = maximum; min = minimum; SOT = transplantát solídneho orgánu; SOT R+C = pacienti s SOT, u ktorých došlo k zlyhaniu liečby rituximabom v kombinácii s chemoterapiou

^a Pacienti dostali minimálne jednu dávku lieku Ebvallo.

^b Typy SOT zahŕňali obličky, srdce, pečeň, pľúca, pankreas, črevo a multiviscerálnu transplantáciu.

^c Percentuálne vyjadrenia skóre ECOG a Lansky boli založené na počte pacientov v príslušnej vekovej skupine.

^d Riziko ochorenia u pacientov s PTLD bolo hodnotené na začiatku štúdie pomocou prognostického indexu upraveného na PTLD (na základe veku, skóre ECOG a sérovej hladiny LDH).

^e Morfológie, ktoré neboli jasným DLBCL alebo plazmoblastickým lymfómom boli zaradené do kategórie Iné a boli identické s PTLD.

^f Režimy chemoterapie mohli byť tiež kombinované s rituximabom alebo inými liečivami na imunoterapiu.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bola miera objektívnej odpovede (*objective response rate*, ORR) na základe vyhodnotenia nezávislou onkologickou komisiou na hodnotenie odpovede (*independent oncologic response adjudication*, IORA) pomocou Luganských klasifikačných kritérií s modifikovanými kritériami odpovede lymfómu na imunomodulačnú liečbu (*lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria*, LYRIC). ORR bola stanovená po podaní lieku Ebvallo s najmenej 2 rôznymi reštrikciami HLA (jedna zmena reštrikcie). Liek Ebvallo bol zvolený pre každého pacienta z existujúcej zásoby lieku na základe príslušnej reštrikcie HLA. Liečebný plán pozostával z podania lieku Ebvallo formou intravenózneho inžekcie v dávke 2×10^6 životaschopných T-buniek/kg v 1., 8. a 15. deň, po čom nasledovalo obdobie sledovania do 35. dňa, počas ktorého sa odpoveď posudzovala približne v 28. dni. Počet cyklov lieku Ebvallo podaných pacientom bol stanovený na základe odpovede na liečbu ako je uvedené v tabuľke 1 (pozri časť 4.2). U sedemnástich (39,5 %) pacientov sa vyžadovala liečba liekom Ebvallo šaržou, ktorá obsahovala rôzne reštrikcie HLA (zmena reštrikcie).

Z týchto 17 pacientov došlo k jednej zmene reštrikcie u 15 pacientov, k dvom zmenám reštrikcie u 2 pacientov a u 5 (29,4 %) pacientov sa dosiahla prvá odpoveď po prvej zmene reštrikcie. Výsledky účinnosti v štúdiu ALLELE v uvedených skupinách SOT R+C a HCT sú zhrnuté v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Súhrn výsledkov účinnosti v štúdiu ALLELE v skupinách SOT-R+C a HCT

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^a	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	po rituximabe a chemoterapii	po rituximabe
	(N = 16)	(N = 14)
Miera objektívnej odpovede^{b,c}, n (%)	9 (56,3)	7 (50,0)
95 % IS	29,9; 80,2	23,0; 77,0

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^a po rituximabe a chemoterapii (N = 16)	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a po rituximabe (N = 14)
Najlepšia celková odpoveď^c, n (%)		
Úplná odpoveď	5 (31,3)	6 (42,9)
Čiastočná odpoveď	4 (25,0)	1 (7,1)
Stabilizované ochorenie	0	3 (21,4)
Progresívne ochorenie	4 (25,0)	2 (14,3)
Nedá sa vyhodnotiť	3 (18,8)	2 (14,3)
Čas do odpovede^c (prvá úplná odpoveď alebo čiastočná odpoveď)		
Medián (min, max) času do odpovede, mesiace	1,1 (0,7; 4,1)	1,0 (1,0; 4,7)
Trvanie odpovede^c		
Medián (min, max) následnej odpovede, mesiace	2,3 (0,8; 15,2)	15,9 (1,3; 23,3)
Medián DOR, mesiace (95 % IS)	15,2 (0,8; 15,2)	23,0 (15,9; NE)
Pacienti s pretrvávajúcou odpoveďou (DOR > 6 mesiacov), n	4	6
Medián trvania úplnej odpovede, mesiace (95 % IS)	14,1 (6,8; NE)	23,0 (15,9; NE)

IS = interval spoľahlivosti; DOR = dĺžka odpovede; EBV⁺ PTLD = posttransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie s pozitívnym výsledkom na vírus Epstein-Barr; HCT = transplantát hematopoetických buniek; KM = Kaplan-Meier; max = maximum; min = minimum; NE = nedá sa odhadnúť; SOT = transplantát solídneho orgánu; SOT R+C = pacienti s SOT, u ktorých došlo k zlyhaniu liečby rituximabom v kombinácii s chemoterapiou

^a Pacienti dostali minimálne jednu dávku lieku Ebvallo.

^b Miera objektívnej odpovede predstavovala podiel pacientov, ktorí dosiahli odpoveď (úplnú odpoveď alebo čiastočnú odpoveď).

^c Odpoveď vyhodnotená nezávislou onkologickou skupinou na vyhodnotenie odpovede (IORA).

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

Na základe obmedzených údajov sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v účinnosti medzi pacientmi vo veku ≥ 65 rokov a mladšími pacientmi. Sedemnáť pacientov bolo vo veku ≥ 65 až < 75 rokov, 3 pacienti boli vo veku ≥ 75 až < 85, žiaden z pacientov nemal vek ≥ 85 rokov.

Pediatrická populácia

Liekom Ebvallo boli liečení pediatrickí pacienti s EBV⁺ PTLD vo veku 2 rokov a starší. Osem pacientov bolo vo veku ≥ 2 až < 6 rokov, 16 pacientov bolo vo veku ≥ 6 až < 12 rokov, 17 pacientov bolo vo veku ≥ 12 až < 18 rokov. Na základe obmedzených údajov boli výsledky účinnosti a bezpečnosti u pediatrických pacientov rovnaké ako výsledky u dospelých.

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Ebvallo v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe posttransplantačnej lymfoproliferatívnej choroby s pozitívnym výsledkom na vírus Epstein-Barr (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku. Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po podaní lieku Ebvallo vykazujú cirkulujúce cytotoxické T-lymfocyty zacielené na EBV medián 1,33-násobného zvýšenia maximálnej expanzie v porovnaní s východiskovým stavom. U pacientov s odpoveďou na liečbu sa preukazuje medián 1,74-násobného zvýšenia pričom u pacientov bez odpovede na liečbu sa preukazuje medián 0,67-násobného zníženia.

Špecifické načasovanie tejto expenzie sa medzi pacientmi v širokej miere líši, preukázalo sa však, že maximálna expanzia koreluje s odpoveďou na liek Ebvallo.

Ebvallo je liek obsahujúci T-bunky expandované *ex vivo*, ktoré nie sú geneticky upravené. Preto povaha a účel použitia lieku sú také, že sa na ne konvenčné štúdie zahŕňajúce absorpciu, distribúciu, metabolizmus a vylučovanie nevzťahujú.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek a pečene

Bezpečnosť a účinnosť tablecieleucelu neboli skúmané u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene. Vplyv poruchy funkcie obličiek alebo pečene na farmakokinetiku tablecieleucelu sa však považuje za veľmi nepravdepodobný.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Ebvallo pozostáva z ľudských T-buniek, ktoré nie sú geneticky upravené, preto skúškami *in vitro* a štúdiami na modeloch *ex vivo* alebo modeloch *in vivo* nie je možné presne zhodnotiť a predpovedať toxikologické vlastnosti tohto lieku u ľudí. Preto obvyklé štúdie toxicity, karcinogenity, genotoxicity, mutagenity a reprodukčnej toxicity neboli s liekom Ebvallo vykonané.

Štúdie vykonané na imunodeficientných zvieracích modeloch EBV⁺ PTLD neodhalili žiadne evidentné prejavy toxicity (napr. strata aktivity alebo úbytok telesnej hmotnosti) spojené s jednorazovou dávkou lieku Ebvallo.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dimetylsulfoxid
ľudský sérový albumín
fyziologický roztok pufovaný fosfátmi

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

6 rokov pri uchovávaní vo výparoch kvapalného dusíka pri teplote ≤ -150 °C. Na injekčnej liekovke je uvedený dátum výroby šarže lieku (*manufacturing date*, MFD). Čas použiteľnosti je uvedený v informačnom liste o šarži (*Lot Information Sheet*, LIS) a na krabíčke.

Liek sa má rozmraziť a nariediť do 1 hodiny od začatia rozmrazovania. Podanie lieku sa musí dokončiť do 3 hodín od začatia rozmrazovania (pozri časť 6.6).

Ebvallo obsahuje 10 % DMSO. Ebvallo sa má injekčne podať pacientom hneď po rozmrazení.

Po ukončení rozmrazovania a riedenia uchovávajúte pri teplote 15 °C až 25 °C. Liek chráňte pred svetlom. Neuchovávajúte v mrazničke. Neožarujte.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Krabíčka lieku Ebvallo sa musí uchovávať vo výparoch kvapalného dusíka pri teplote ≤ -150 °C až do okamihu pred prípravou na jeho podanie. Dodaný prepravný obal s výparmi kvapalného dusíka môže udržiavať vhodnú teplotu od uzatvorenia prepravného obalu do naplánovaného času podania dávky. Teplota sa má pravidelne sledovať. Dovoľené sú tri teplotné odchýlky až do -80 °C.

Podmienky na uchovávanie po rozmrazení a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ebvallo sa dodáva v 2 ml injekčných liekovkách so zátkou s cykloolefínového kopolyméru s uzáverom z termoplastového elastoméru obsahujúcich 1 ml použiteľného objemu bunkovej disperzie.

Krabička obsahuje rôzny počet injekčných liekoviek (od 1 injekčnej liekovky do 6 injekčných liekoviek) v závislosti od potreby dávky špecifickej pre pacienta.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Opatrenia, ktoré je potrebné vykonať pred zaobchádzaním alebo podávaním lieku

Tento liek obsahuje ľudské krvinky. Zdravotnícki pracovníci zaobchádzajúci s liekom Ebvallo musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (použitie rukavíc a okuliarov) , aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb.

Príprava pred podaním

Totožnosť pacienta sa musí zhodovať s údajmi o pacientovi (PFPIN a identifikačné číslo pacienta v zdravotníckom zariadení) v priloženom informačnom liste o šarži (LIS) a na krabičke. Zhoda údajov na lieku a údajov pacienta sa musí overiť porovnaním informácií uvedených v LIS s 1) údajmi na krabičke (zhodujúce sa číslo PFPIN a FDP) a s 2) etiketou injekčnej liekovky (zhodujúce sa číslo šarže a identifikačné číslo darcu). Liek Ebvallo nepripravujte ani ho nepodávajte, ak nie je možné overiť totožnosti pacienta alebo zhodu údajov na lieku a údajov pacienta. Pred rozmrazením sa uistite, že sa vypočítali požadované dávky (pozri časť 4.2), že všetky pomôcky potrebné na prípravu dávky sú k dispozícii a pacient sa nachádza v zdravotníckom zariadení a jeho stav bol klinicky zhodnotený.

Pomôcky potrebné na prípravu dávky

- Sterilné injekčné striekačky
 - Striekačka na podanie dávky (zvoľte veľkosť striekačky, do ktorej sa zmestí požadovaný objem roztoku na riedenie [pozri *Príprava roztoku na riedenie*] a bunkovej disperzie.
 - Striekačka na odber lieku [zvoľte veľkosť striekačky, ktorou je možné vhodne odmerať a odobrať potrebný vypočítaný objem bunkovej disperzie (pozri časť 4.2)]
- Roztok na riedenie (sterilný, apyrogénny injekčný roztok typu 1 obsahujúci viacero elektrolytov s hodnotou pH 7,4).
- Aseptické pomôcky na prenos lieku (injekčné ihly veľkosti 18-guage, ktoré neobsahujú filter, adaptér Luer Lock, kryt Luer Lock).

Príprava roztoku na riedenie

- Vyberte vhodný objem roztoku na riedenie (30 ml u pacienta s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg; 50 ml u pacienta s telesnou hmotnosťou > 40 kg).
- Asepticky odoberte zvolený objem roztoku na riedenie do striekačky na podanie dávky.

Rozmrazovanie

- S rozmrazovaním lieku Ebvallo sa môže začať po príchode pacienta do zdravotníckeho zariadenia a po zhodnutí jeho klinického stavu.
- Z nádoby obsahujúcej výpary kvapalného dusíka pri teplote ≤ -150 °C vyberte krabičku.
- Zmrazenú injekčnú liekovku (zmrazené injekčné liekovky) lieku Ebvallo je potrebné počas rozmrazovania vložiť do sterilného vaku na ochranu pred kontamináciou a rozmrazovať vo vzpriamenej polohe vo vodnom kúpeli pri teplote 37 °C alebo v suchej rozmrazovacej komore.
- Začiatok času rozmrazovania si poznačte. Počas rozmrazovania lieku injekčnú liekovku (injekčné liekovky) opatrne otáčajte dovtedy, kým nie je vidieť, že sa obsah úplne rozmrazil (približne 2,5 až 15 minút). Liek sa má vybrať zo zariadenia použitého na rozmrazenie hneď po rozmrazení.

- Dávka sa má pripraviť do 1 hodiny od začiatku rozmrazovania.
- Rozmrazený a pripravený liek sa nesmie zmraziť. Neožarujte.

Roztok na riedenie a príprava dávky

- Opatrne otáčajte injekčnú liekovku (injekčné liekovky) hore dnom, kým sa bunková disperzia nepremieša.
- Do striekačky na odber lieku asepticky odoberte požadovaný objem bunkovej disperzie z dodanej injekčnej liekovky (dodaných injekčných liekoviek) s liekom pomocou injekčnej ihly o veľkosti 18-gauge, ktorá neobsahuje filter (pozri časť 4.2).
- Bunkovú disperziu z injekčnej striekačky na odber lieku asepticky preneste do striekačky na podanie dávky (do ktorej bol odobratý roztok na riedenie). Uistite sa, že bol z injekčnej striekačky na odber lieku prenesený celý objem.
- Nariedený liek Ebvallo v dávkovacej striekačke skontrolujte: bunková disperzia má byť priesvitný zakalený roztok. Ak sa pozorujú zhluky, roztok naďalej opatrne premiešavajte. Malé zhluky bunkového materiálu sa majú pri opatrnom manuálnom premiešavaní rozplynúť.
- Počas prípravy dávky a podávania uchovávajte liek Ebvallo pri teplote v rozmedzí od 15 °C až 25 °C. Dávka sa má pripraviť do 1 hodiny od začatia rozmrazovania. Podávanie sa musí dokončiť do 3 hodín od začiatku rozmrazovania. Ebvallo obsahuje 10 % DMSO. Ebvallo sa má injekčne podať pacientom hneď po rozmrazení.

Opatrenia, ktoré je potrebné vykonať pri náhodnej expozícii

V prípade náhodnej expozície sa lieku je potrebné dodržiavať národné požiadavky na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu, ktoré môžu zahŕňať umytie kontaminovanej kože a odstránenie kontaminovaného oblečenia. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s liekom Ebvallo sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Opatrenia, ktoré je potrebné vykonať na likvidáciu lieku

S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s liekom Ebvallo (tuhý a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať a musí sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1700/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. decembra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

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

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

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Na zaistenie dostatočného sledovania bezpečnosti a účinnosti tablecleucelu pri liečbe pacientov s EBV ⁺ PTLD držiteľ rozhodnutia o registrácii raz ročne predloží aktualizáciu týkajúcu sa akýchkoľvek nových informácií o bezpečnosti a účinnosti tablecleucelu.	Raz ročne (s prehodnotením.)
Neintervenčná štúdia bezpečnosti po vydaní rozhodnutia o registrácii (PASS): Observačná štúdiách bezpečnosti po vydaní rozhodnutia o registrácii na opis bezpečnosti a účinnosti tablecleucelu u pacientov s posttransplantačným lymfoproliferatívnym ochorením pozitívnym na vírus Epsteina-Barrovej v reálnom živote v Európe.	Predloženie protokolu: do 3 mesiacov od vydania rozhodnutia o registrácii. Hlásenia o vývoji štúdie: raz ročne (s prehodnotením raz ročne).
Aby bolo možné ďalej charakterizovať dlhodobú účinnosť a bezpečnosť tablecleucelu u pacientov s EBV ⁺ PTLD, držiteľ rozhodnutia o registrácii musí predložiť konečné výsledky prebiehajúcej štúdie ATA129-EBV-302: Multicentrická, otvorená štúdia tablecleucelu fázy 3 u účastníkov s transplantovaným solídny orgánom alebo alogénnym transplantátom hematopoetických buniek s posttransplantačným lymfoproliferatívnym ochorením súvisiacim s vírusom Epsteina-Barrovej po zlyhaní liečby rituximabom alebo rituximabom a chemoterapiou.	Predbežné hlásenia: s prehodnotením raz ročne. Záverečné CSR: december 2027.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE OBALE

KRABIČKA

1. NÁZOV LIEKU

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ buniek/ml injekčná disperzia
tabelecleucel (životaschopné T- bunky špecifické pre EBV)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Imunoterapia obsahujúca alogénne T-bunky špecifické pre vírus Epsteina-Barrovej (EBV). Každá liekovka obsahuje 1 ml použiteľného objemu v koncentrácii $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ životaschopných T--buniek /ml injekčnej disperzie. Tento liek obsahuje bunky ľudského pôvodu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: dimetylsulfoxid, ľudský sérový albumín, fyziologický roztok pufrovaný fosfátom. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčná disperzia.

Krabička obsahuje jednu dávku (od 1 injekčnej liekovky do 6 injekčných liekoviek) v závislosti o potreby dávky špecifickej pre pacienta. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml použiteľného objemu.

Pre výpočet dávky pre pacienta, pozri aktuálnu koncentráciu v informačnom liste šarže (LIS).

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Injekčnú liekovku (injekčné liekovky) nerozmrazujte, kým sa pacient nenachádza v zdravotníckom zariadení a nečaká na podanie dávky.

Pred rozmrazením sa uistite, že:

1. sú identifikačné údaje pacienta a zhoda údajov na lieku a údajov pacienta potvrdené,
2. sú dávky vypočítané,
3. sú potrebné pomôcky k dispozícii,
4. je pacient pripravený na podanie dávky.

Na intravenózne použitie po nariadení.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať zmrazené vo výparoch kvapalného dusíka pri teplote $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ až do okamihu pred prípravou na podanie. Znovu nezmrazujte.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvinky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO <ČÍSLO>

EU/1/22/1700/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

PFPIN:
Identifikačné číslo pacienta v zdravotníckom zariadení:
Číslo šarže:
Číslo FDP:
Počet injekčných liekoviek:
Aktuálna koncentrácia: $X, X \times 10^7$ životaschopných T-buniek/ml
Identifikačné číslo darcu:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Neaplikovateľné.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

Neaplikovateľné.

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
INJEKČNÁ LIEKOVKA**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ buniek/ml injekčná disperzia
tabelecleucel (životaschopné T-bunky špecifické pre EBV)
i.v. použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE, KÓDY ODBERU A LIEKU

Šarža XXXXXXXXXXXX
Identifikačné číslo darcu XXXX-XXXX-X

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

MFD
alogénny liek

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ V INFORMAČNOM HÁRKU ŠARŽE (LIS)
PRILOŽENOM KU KAŽDEJ ZÁSIELKE PRE JEDNÉHO PACIENTA**

1. NÁZOV LIEKU

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ buniek/ml injekčná disperzia
tabelecleucel (životaschopné T- bunky špecifické pre EBV)

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Imunoterapia obsahujúca alogénne T-bunky špecifické pre vírus Epsteina-Barrovej (EBV). Každá liekovka obsahuje 1 ml použiteľného objemu v koncentrácii $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ životaschopných T--buniek /ml injekčnej disperzie. Tento liek obsahuje bunky ľudského pôvodu.

Aktuálna koncentrácia uvedená nižšie sa má použiť na výpočet dávky pre pacienta.

**3. OBSAH NA ZÁKLADE TELESNEJ HMOTNOSTI, OBJEMU ALEBO JEDNOTIEK
A DÁVKA LIEKU**

VÝPOČET DÁVKY PRE PACIENTA

Objem roztoku na riedenie, ktorý sa má použiť (ml) _____

telesná hmotnosť pacienta (kg) _____

× cieľová dávka (2×10^6 životaschopných T-buniek /kg) =

objem životaschopných T-buniek, ktorý sa má podať _____

÷

aktuálna koncentrácia (životaschopné T-bunky/ml) _____

=

požadovaný objem rozmrazenej bunkovej disperzie (ml) _____

4. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Injekčnú liekovku (injekčné liekovky) nerozmrazujte, kým sa pacient nenachádza v zdravotníckom zariadení a nečaká na podanie dávky.

Pred rozmrazením sa uistite, že:

1. sú identifikačné údaje pacienta a zhoda údajov na lieku a údajov pacienta potvrdené,
2. sú dávky vypočítané,
3. sú potrebné pomôcky k dispozícii,
4. je pacient pripravený na podanie dávky.

Na intravenózne použitie po nariadení.

5. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Tento dokument si odložte a majte ho k dispozícii pri pripravovaní lieku Ebvallo na podanie.

6. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte zmrazené vo výparoch kvapalného dusíka pri teplote $\leq -150^{\circ}\text{C}$ až do okamihu pred prípravou na podanie. Znovu nezmrazujte.

Bezpečnosť pri preprave a kvalita lieku počas prepravy sú sledované poskytovateľmi prepravných a zásielkových služieb. V čase prípravy dávky sa musí skontrolovať uchovávanie lieku pri teplote $\leq -150^{\circ}\text{C}$. Okrem toho sa musia skontrolovať údaje na lieku s údajmi pacienta porovnaním informácií v tomto dokumente s informáciami na 1) krabičke (zhodujúce sa PFPIN a číslo FDP) a na 2) etikete injekčnej liekovky (zhodujúce sa číslo šarže a identifikačné číslo darcu).

7. DÁTUM EXSPIRÁCIE A INÉ INFORMÁCIE ŠPECIFICKÉ PRE ŠARŽU**INFORMÁCIE O DODANEJ ŠARŽI**

Nasledujúca šarža bola vyrobená a zabalená do tejto zásielky:

Číslo šarže		
Identifikačné číslo darcu		
Číslo hotového lieku (FDP)		
Počet injekčných liekoviek		
Aktuálna koncentrácia (životaschopné T-bunky/ml)		
Dátum expirácie	Protilátky IgM	
Markery cytomegalovírusu (CMV) darcu/darovaných buniek	Protilátky IgG	
	Test nukleových kyselín (NAT)	

HLA PROFIL ŠARŽE LIEKU (obmedzenia **zvýraznené červenou)**

HLA	ALELA 1	ALELA 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

8. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Tento liek obsahuje ľudské krvinky. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa musí zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s odpadom z materiálu ľudského pôvodu.

9. KÓDY ODBERU A LIEKU**INFORMÁCIE O PACIENTOVI**

Identifikačné číslo pacienta spoločnosti Pierre Fabre (PFPIN)	
Identifikačné číslo pacienta v zdravotníckom zariadení	
Telesná hmotnosť pacienta (kg)	
SEC	

10. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Francúzsko

11. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/22/1700/001

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ buniek/ml injekčná disperzia tabelecleucel (životaschopné T-bunky špecifické pre EBV)

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám podajú tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Ebvallo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Ebvallo
3. Ako podávať Ebvallo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ebvallo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ebvallo a na čo sa používa

Ebvallo obsahuje liečivo tabeclleucel.

Tabeclleucel je alogénne imunologické liečivo obsahujúce T-bunky. Nazýva sa alogénnym liečivom pretože krvinky použité na prípravu tohto lieku pochádzajú od ľudských darcov, ktorí nie sú príbuznými liečeného pacienta. Liek Ebvallo sa pripravuje v laboratóriu z T-buniek (typ bielych krviniek) získaných od zdravých darcov, ktorý majú imunitu voči vírusu Epsteina-Barrovej. Tieto bunky boli individuálne vybraté, aby sa zhodovali s bunkami pacienta dostávajúceho liek Ebvallo. Ebvallo sa podáva formou injekcie do žily.

Ebvallo sa používa na liečbu zriedkavého typu rakoviny nazývanej posttransplantačné lymfoproliferatívne ochorenie pozitívne na vírus Epsteina-Barrovej (EBV⁺ PTLN) u dospelých a detí vo veku 2 rokov a starších. Toto ochorenie sa u niektorých ľudí objavuje mesiace alebo roky po transplantácii. Pred podaním lieku Ebvallo budú na toto ochorenie pacienti liečení inými liekmi ako sú napr. monoklonálne protilátky alebo chemoterapia.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Ebvallo

Ebvallo vám nesmú podať

- ak ste alergický na tabeclleucel alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si myslíte, že môžete byť alergický, poraďte sa so svojím lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú Ebvallo, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- vám transplantovali tuhý orgán alebo kostnú dreň, aby váš lekár mohol u vás sledovať prejavy a príznaky odmietnutia transplantátu.
- máte 65 rokov alebo viac, aby váš lekár mohol u vás sledovať závažné vedľajšie účinky.

Predtým, ako vám podajú Ebvallo, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte prejavy a príznaky reakcie vzplanutia nádoru. V závislosti od polohy nádoru môže liek Ebvallo vyvolať vedľajší účinok nazývaný reakcia vzplanutia nádoru. Nádor alebo zväčšené lymfatické uzliny môžu náhle začať bolieť alebo sa zväčšiť a môžu spôsobovať problémy pre orgány nachádzajúce sa vedľa nádoru. Reakcia vzplanutia nádoru sa zvyčajne objavuje počas prvých niekoľkých dní po podaní lieku Ebvallo. Po prvých niekoľkých dávkach vás bude lekár sledovať, aby zistil, či existuje možnosť, že váš nádor alebo lymfatická uzlina zväčší natolko, aby to spôsobovalo problémy. Na liečbu/predchádzanie reakcii vzplanutia nádoru vám lekár môže podať iné lieky.
- máte prejavy a príznaky choroby štetu proti hostiteľovi (GvHD), takéto príznaky zahŕňajú kožnú vyrážku, nezvyčajné hladiny pečeňových enzýmov v krvi, zožltnutie kože, nevoľnosť, vracanie, hnačka a krv v stolici.
- máte prejavy a príznaky závažnej imunitnej reakcie nazývanej syndróm uvoľňovania cytokínov (CRS) ako sú napr. horúčka, zimnica, nízky krvný tlak alebo dýchavičnosť.
- máte prejavy a príznaky závažnej imunitnej reakcie nazývanej syndróm neurotoxicity súvisiacej s imunitnými efektorovými bunkami (ICANS) ako sú napr. znížená úroveň vedomia, zmätenosť, záchvaty a opuch mozgu.

Zložka lieku Ebvallo nazývaná dimetylsulfoxid (DMSO) môže vyvolať alergickú reakciu. Váš lekár alebo zdravotná sestra budú u vás sledovať prejavy a príznaky alergickej reakcie. Pozri časť 2 „Ebvallo obsahuje sodík a dimetylsulfoxid (DMSO)“.

Liek Ebvallo je skúšaný na prítomnosť infekčných mikroorganizmov, ale zostáva malé riziko vzniku infekcie. Váš lekár alebo zdravotná sestra budú u vás sledovať prejavy a príznaky infekcií a v prípade potreby vám poskytnú liečbu.

Po liečbe liekom Ebvallo nesmiete darovať krv, orgány, tkanivá ani bunky.

Iné lieky a Ebvallo

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Predtým, ako vám podajú Ebvallo, povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre, ak užívate lieky ako sú napr. chemoterapia alebo kortikosteroidy. Ak užívate chemoterapiu, táto liečba môže ovplyvniť správny účinok lieku Ebvallo. Ak užívate kortikosteroidy, váš lekár vám zníži dávku kortikosteroidov.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako vám začnú podávať tento liek. Je to z dôvodu, že účinky tohto lieku u tehotných a dojčiacich žien nie sú známe a liek môže uškodiť vášmu nenarodenému alebo dojčenému dieťaťu. Ebvallo sa neodporúča počas tehotenstva a u žien, ktoré môžu otehotnieť a nepoužívajú antikoncepciu.

- Ak ste tehotná alebo si myslíte, že ste tehotná po začatí liečby liekom Ebvallo, okamžite sa obráťte na svojho lekára.
- O potrebe antikoncepcie sa porozprávajte so svojím lekárom.
- Ak dojčíte alebo plánuje dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár vám následne pomôže v rozhodnutí, či prerušiť dojčenie alebo či prestať používať liek Ebvallo pri zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu lieku Ebvallo pre matku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ebvallo má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak sa u vás objavia zmeny v myslení alebo úrovni pozornosti po liečbe týmto liekom, neved'te vozidlo ani neobsluhujte stroje a okamžite to povedzte svojmu lekárovi.

Ebvallo obsahuje sodík a dimetylsulfoxid (DMSO)

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej liekovke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 100 mg DMSO v jednom ml. Pozri časť 2 „Upozornenia a opatrenia“.

3. Ako sa podáva Ebvallo

Ebvallo vám vždy bude podávať lekár alebo zdravotná sestra v liečebnom centre.

Váš lekár alebo zdravotná sestra vám bude liek Ebvallo podávať injekčne do žily. Pri každej injekcii to zvyčajne trvá 5 alebo 10 minút.

Každý cyklus liečby pozostáva z 35 dní. Budete dostávať 1 injekciu za týždeň počas 3 týždňov, po čom bude nasledovať obdobie sledovania počas približne 2 týždňov, aby sa zistilo, či budete potrebovať viac ako jeden cyklus. O počte cyklov, ktoré dostanete, rozhodne váš lekár na základe reakcie ochorenia na liek Ebvallo.

Predtým, ako vám podajú Ebvallo

Pred každou injekciou bude váš lekár alebo zdravotná sestra sledovať vaše životné prejavy.

Po podaní lieku Ebvallo

Približne 1 hodinu po podaní injekcie bude váš lekár alebo zdravotná sestra sledovať vaše životné prejavy vrátane krvného tlaku.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Okamžite povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás po podaní lieku Ebvallo objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- reakcia vzplanutia nádoru s príznakmi ako sú napr. dýchavičnosť, zmeny v myslení alebo úrovni pozornosti, bolesť v mieste nádoru, tvrdé opuchnuté lymfatické uzliny v mieste nádoru, mierne zvýšená telesná teplota,
- choroba štetu proti hostiteľovi (GvHD) s príznakmi ako sú napr. kožná vyrážka, nezvyčajné hladiny pečeneých enzýmov v krvi, zožltnutie kože, nevoľnosť, vracanie, hnačka a krv v stolici.

Ďalšie možné vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- horúčka,
- hnačka,
- únava,
- nevoľnosť (nauzea),
- nízky počet červených krviniek (anémia),
- znížená chuť do jedla,
- pokles hladín sodíka v krvi,

- bolesť alebo nepríjemný pocit v bruchu,
- pokles počtu bielych krviniek (vrátane neutrofilov),
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov v krvi,
- zápcha,
- zvýšené hladiny enzýmu alkalického fosfatázy v krvi,
- znížené hladiny kyslíka,
- nedostatok tekutín,
- nízky krvný tlak,
- upchatý nos,
- kožná vyrážka, ktorá môže byť červená, hrboľatá alebo vyplnená hnisom.

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- závrat,
- bolesť hlavy,
- znížené hladiny horčíka, draslíka alebo vápnika v krvi,
- svrbenie,
- zimnica,
- pokles počtu bielych krviniek (lymfocytov),
- pokles počtu bielych krviniek (neutrofilov) s horúčkou,
- svalová slabosť,
- bolesť, opuch a stuhnutosť kĺbov,
- zvýšené hladiny kreatinínu v krvi,
- sipot,
- zmätenosť a dezorientácia,
- bolesť chrbta,
- bolesť svalov,
- infekcia nosa a hrdla,
- bolesť hrudníka,
- zvýšené hladiny laktátdehydrogenázy v krvi,
- zápal hrubého čreva,
- bolesť,
- pokles počtu krvných doštičiek v krvi,
- nadúvanie,
- delírium,
- pokles úrovne vedomia,
- nával horúčavy,
- zápal pľúc,
- spavosť,
- rýchly tlkot srdca,
- nádorová bolesť,
- pokles hladín fibrinogénu v krvi (bielkovina podieľajúca sa na zrážaní krvi),
- plynatosť,
- opuch,
- kožný vred,
- modré sfarbenie kože v dôsledku nízkych hladín kyslíka,
- náročné alebo bolestivé vyprázdňovanie stolice,
- zhoršenie celkového zdravotného stavu,
- pocit znecitlivenia, mravčenia alebo pálenia rúk a chodidiel,
- krvácanie do pľúc,
- zmena zafarbenia kože,
- kožná infekcia,
- poškodenie mäkkých tkanív,
- pretrvávajúci kašeľ.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ebvallo

Za správne uchovávanie tohto lieku a likvidáciu akéhokoľvek nepoužitého lieku zodpovedá váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Nasledujúce informácie sú určené pre zdravotníckych pracovníkov.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie. Dátum expirácie je uvedený na informačnom liste šarže (LIS) a krabičke.

Uchovávajte liek Ebvallo zamrazený vo výparoch kvapalného dusíka pri teplote -150°C alebo nižšej až do rozmrazenia pred jeho použitím.

Liek sa má rozmraziť a nariediť do 1 hodiny od začatia rozmrazovania. Podanie lieku sa musí dokončiť do 3 hodín od začatia rozmrazovania.

Po ukončení rozmrazovania a riedenia uchovávajte pri teplote 15°C až 25°C . Liek chráňte pred svetlom. Neuchovávajte v mrazničke. Neožarujte.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ebvallo obsahuje

Ebvallo obsahuje tabelecleucel v približnej koncentrácii $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ buniek/ml. Ďalšie zložky (pomocné látky) sú: dimetylsulfoxid, ľudský sérový albumín, fyziologický roztok pufrovaný fosfátmi. Pozri časť 2 „Ebvallo obsahuje sodík a dimetylsulfoxid (DMSO)“.

Ako vyzerá Ebvallo a obsah balenia

Ebvallo je priesvitná, bezfarebná až slabo žltkastá bunková injekčná disperzia.

Ebvallo sa dodáva krabičkách pre individuálneho pacienta obsahujúcich 1 injekčnú liekovku až 6 injekčných liekoviek v závislosti od potreby dávky špecifickej pre pacienta. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml tohto lieku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francúzsko

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Je dôležité, aby ste si pred podaním lieku Ebvallo prečítali celý obsah tohto postupu.

Opatrenia, ktoré je potrebné vykonať pred zaobchádzaním a podávaním lieku

- Tento liek obsahuje ľudské krvinky. Zdravotnícki pracovníci, ktorí zaobchádzajú s liekom Ebvallo musia dodržiavať príslušné preventívne opatrenia (použitie rukavíc a okuliarov, aby sa zabránilo možnému prenosu infekčných chorôb).

Príprava pred podaním

- Totožnosť pacienta sa musí zhodovať s údajmi o pacientovi (PFPIN a identifikačné číslo pacienta v zdravotníckom zariadení) v priloženom informačnom liste o šarži (LIS) a na krabičke. Zhoda údajov na lieku a údajov pacienta sa musí overiť porovnaním informácií uvedených v LIS s 1) údajmi na krabičke (zhodujúce sa číslo PFPIN a FDP) a s 2) etiketou injekčnej liekovky (zhodujúce sa číslo šarže a identifikačné číslo darcu). Liek Ebvallo nepripravujte ani ho nepodávajte, ak nie je možné overiť totožnosť pacienta alebo zhodu údajov na lieku a údajov pacienta. Pred rozmrazením sa uistite, že sa vypočítali požadované dávky (pozri časť 4.2), že všetky pomôcky potrebné na prípravu dávky sú k dispozícii a pacient sa nachádza v zdravotníckom zariadení a jeho stav bol klinicky zhodnotený.

Výpočet dávky

- Informácie týkajúce sa koncentrácie buniek v jednej injekčnej liekovke si pozrite v priloženom informačnom liste o šarži (LIS) a na krabičke.
- Poznámka: Koncentrácia životaschopných T-buniek uvedená v LIS a na škatuli je aktuálna koncentrácia každej injekčnej liekovky. Táto koncentrácia sa môže líšiť od koncentrácie uvedenej na etikete injekčnej liekovky, ktorá sa nemá použiť na výpočty pri príprave dávky. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml použiteľného objemu.

Príprava roztoku na riedenie

- Vyberte vhodný objem roztoku na riedenie (30 ml u pacienta s telesnou hmotnosťou ≤ 40 kg; 50 ml u pacienta s telesnou hmotnosťou > 40 kg).
- Asepticky odoberte zvolený objem roztoku na riedenie do striekačky na podanie dávky.

Rozmrazenie

- S rozmrazovaním lieku Ebvallo sa môže začať po príchode pacienta do zdravotníckeho zariadenia a po zhodnutí jeho klinického stavu.
- Z nádoby obsahujúcej výpary kvapalného dusíka pri teplote ≤ -150 °C vyberte krabičku.
- Zmrazenú injekčnú liekovku (zmrazené injekčné liekovky) lieku Ebvallo je potrebné počas rozmrazovania vložiť do sterilného vaku na ochranu pred kontamináciou a rozmrazovať vo vzpriamenej polohe vo vodnom kúpeli pri teplote 37 °C alebo v suchej rozmrazovacej komore.
- Začiatok času rozmrazovania si poznačte. Počas rozmrazovania lieku injekčnú liekovku (injekčné liekovky) opatrne otáčajte dovtedy, kým nie je vidieť, že sa ich obsah úplne rozmrazil (približne 2,5 až 15 minút). Liek sa má vybrať zo zariadenia použitého na rozmrazenie hneď po rozmrazení.
- Dávka sa má pripraviť do 1 hodiny od začiatku rozmrazovania.

- Rozmrazený a pripravený liek sa nesmie zmraziť. Neožarujte.

Roztok na riedenie a príprava dávky

- Opatrne otáčajte injekčnú liekovku (injekčné liekovky) hore dnom, kým sa bunková disperzia nepremieša.
- Do striekačky na odber lieku asepticky odoberte požadovaný objem bunkovej disperzie (D) z dodanej injekčnej liekovky (dodaných injekčných liekoviek) s liekom pomocou injekčnej ihly o veľkosti 18-gauge, ktorá neobsahuje filter.
- Bunkovú disperziu z injekčnej striekačky na odber lieku asepticky preneste do striekačky na podanie dávky (do ktorej bol odobratý roztok na riedenie). Uistite sa, že bol z injekčnej striekačky na odber lieku prenesený celý objem.
- Nariedený liek Ebvallo v dávkovacej striekačke skontrolujte: bunková disperzia má byť priesvitný zakalený roztok. Ak sa pozorujú zhluky, roztok naďalej opatrne premiešavajte. Malé zhluky bunkového materiálu sa majú pri opatrnom manuálnom premiešavaní rozplynúť.
- Počas prípravy dávky a podávania uchovávajte liek Ebvallo pri teplote v rozmedzí od 15 °C až 25 °C. Dávka sa má pripraviť do 1 hodiny od začatia rozmrazovania. Podávanie sa musí dokončiť do 3 hodín od začiatku rozmrazovania. Ebvallo obsahuje 10 % DMSO. Ebvallo sa má injekčne podať pacientom hneď po rozmrazení.

Podávanie

- Ebvallo podávajte intravenózne formou jednorazovej dávky po nariedení.
- Pripojte injekčnú striekačku s hotovým liekom k intravenóznemu katétru pacienta a vstrekuje počas 5 až 10 minút.
- Po podaní celého objemu lieku Ebvallo z injekčnej striekačky, intravenóznú súpravu prepláchnite ≥ 10 ml injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %).

Opatrenia, ktoré je potrebné vykonať pri náhodnej expozícii

V prípade náhodného vystavenia sa lieku sa musia dodržiavať národné požiadavky na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu., ktoré môžu zahŕňať umytie kontaminovanej kože a odstránenie kontaminovaného oblečenia. Pracovné povrchy a materiály, ktoré mohli prísť do kontaktu s liekom Ebvallo sa musia dekontaminovať vhodným dezinfekčným prostriedkom.

Opatrenia, ktoré je potrebné vykonať na likvidáciu lieku

S nepoužitým liekom a všetkým materiálom, ktorý bol v kontakte s liekom Ebvallo (tuhý a kvapalný odpad), sa musí zaobchádzať a musí sa zlikvidovať ako potenciálne infekčný odpad v súlade s národnými požiadavkami na zaobchádzanie s materiálom ľudského pôvodu..