

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ клетки/ml инжекционна дисперсия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2.1 Общо описание

Ebvallo (табелеклевцел) е алогенна Т-клетъчна имунотерапия, специфична за Epstein Barr вируса (Epstein-Barr virus, EBV), която се насочва и елиминира EBV-положителните клетки по начин, рестриктиран от човешкия левкоцитен антиген (human leukocyte antigen, HLA). Табелеклевцел се произвежда от Т-клетки, събрани от човешки донори. Всяка партида Ebvallo се тества за специфичност на лизиране на EBV⁺ мишени, Т-клетъчна рестрикция от HLA на специфично лизиране и проверка за ниска алореактивност. Партида Ebvallo се избира за всеки пациент от съществуващия арсенал с продукти въз основа на подходяща рестрикция от HLA.

2.2 Качествен и количествен състав

Всеки флакон съдържа 1 ml обем за доставяне Ebvallo с концентрация $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ жизнеспособни Т-клетки/ml инжекционна дисперсия. Количествената информация относно действителната концентрация, профила на HLA и изчисляването на дозата за пациента е предоставена в информационния лист на партидата (Lot Information Sheet, LIS), наличен в товарната опаковка, използвана за транспортиране на лекарствения продукт.

Общият брой флакони във всяка картонена опаковка (между 1 флакон и 6 флакона) съответства на необходимото дозиране за всеки отделен пациент в зависимост от телесното тегло на пациента (вж. точки 4.2 и 6.5).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 100 mg диметилсулфоксид (dimethyl sulfoxide, DMSO) на ml.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна дисперсия

Полупрозрачна, безцветна до бледожълта клетъчна дисперсия.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ebvallo е показан като монотерапия за лечение на възрастни и педиатрични пациенти на възраст 2 години и по-големи с рецидивираща или рефрактерна Epstein Barr вирус-положителна посттрансплантационна лимфопролиферативна болест (Epstein-Barr virus positive post-transplant lymphoproliferative disease, EBV⁺ PTLD), които са получили поне една предходна терапия. При

пациенти с трансплантация на солидни органи предходна терапия включва химиотерапия, освен ако химиотерапията не е неподходяща.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ebvallo трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в лечението на рак в контролирана среда, където има подходящи съоръжения за овладяване на нежелани реакции, включително такива, налагащи спешни мерки.

Дозировка

Лечението се състои от множество дози за инжекция, съдържащи дисперсия на жизнеспособни Т-клетки в един или повече флакона.

Препоръчителната доза Ebvallo съдържа 2×10^6 жизнеспособни Т-клетки на kg телесно тегло на пациента.

Изчислявания на дозата

Тегло на пациента (kg) $\times$ целева доза (2×10^6 жизнеспособни Т-клетки/kg) = Брой жизнеспособни Т-клетки, които трябва да бъдат приложени

Брой жизнеспособни Т-клетки, които трябва да бъдат приложени $\div$ Действителна концентрация (жизнеспособни Т-клетки/ml)* = Необходим обем от размразена клетъчна дисперсия (ml)

*Вижте придружаващия информационен лист на партидата (LIS) и картонената опаковка за информация, отнасяща се до реалната концентрация на клетки на флакон.

**Обемът на размразената клетъчна дисперсия налага разреждане, вж. точка 6.6.

Забележка: Концентрацията на жизнеспособни Т-клетки върху LIS и картонената опаковка е действителната концентрация на всеки флакон. Тя може да е различна от номиналната концентрация, посочена върху етикета на флакона, която не трябва да се използва за изчисления при приготвянето на дозата. Всеки флакон съдържа 1 ml обем за доставяне.

Лекарственият продукт се прилага в рамките на множество 35-дневни цикли, по време на които пациентите получават Ebvallo на дни 1, 8 и 15, последвано от наблюдение до ден 35. Отговорът се оценява приблизително на ден 28.

Броят на циклите на лекарствения продукт, които трябва да се приложат, се определя от отговора на лечението, показан в таблица 1. В случай на отсъствие на пълен или частичен отговор, пациентите могат да преминат към партида Ebvallo с различна рестрикция на HLA (до 4 различни рестрикции), избрани от съществуващия продуктов арсенал.

Таблица 1: Алгоритъм на лечение

Наблюдаван отговор ^a	Действие
Пълен отговор (complete response, CR)	Приложете друг цикъл на Ebvallo със същата рестрикция на HLA. Ако пациентът постигне 2 последователни CR (максимален отговор), не се препоръчва по-нататъшно лечение с Ebvallo.
Частичен отговор (partial response, PR)	Приложете друг цикъл на Ebvallo със същата рестрикция на HLA. Ако пациентът постигне 3 последователни PR (максимален отговор), не се препоръчва по-нататъшно лечение с Ebvallo.
Стабилно заболяване (stable disease, SD)	Приложете друг цикъл на Ebvallo със същата рестрикция на HLA. Ако последващият цикъл доведе до второ SD, приложете Ebvallo с различна рестрикция на HLA.
Прогресиращо заболяване (progressive disease, PD)	Приложете друг цикъл на Ebvallo с различна рестрикция на HLA.

Наблюдаван отговор ^a	Действие
Неопределен отговор (indeterminate response, IR)	Приложете друг цикъл на Ebvallo със същата рестрикция на HLA. Ако последващият цикъл доведе до втори IR, приложете Ebvallo с различна рестрикция на HLA.

^a Пълният отговор в края на цикъл, последван от частичен отговор или друг отговор при всеки следващ цикъл, се счита за прогресиращо заболяване.

Проследяване

Препоръчва се проследяване на жизнените показатели непосредствено преди всяка инжекция с Ebvallo, в рамките на 10 минути след приключване на инжекцията и 1 час след начало на инжекцията (вж. точка 4.4).

Пропусната доза

Ако даден пациент пропусне доза, пропуснатата доза трябва да се приложи възможно най-скоро.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст ≥ 65 години (вж. точка 5.1). Ebvallo трябва да се използва с повишено внимание в старческа възраст (вж. точка 4.4).

Чернодробно и бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата за пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Дозировката и начинът на приложение при педиатрични пациенти на 2 и повече години са същите като при възрастни пациенти.

Безопасността и ефикасността на Ebvallo при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Ebvallo е само за интравенозно приложение.

Приложение

- Приложете Ebvallo интравенозно като единична доза след разреждане.
- Свържете спринцовката с крайния лекарствен продукт към венозния катетър на пациента и инжектирайте в продължение на 5 до 10 минути.
- След като Ebvallo бъде напълно изтласкан от спринцовката, промийте интравенозната система с ≥ 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

За подробни инструкции относно приготвянето, случайната експозиция и изхвърлянето на лекарствения продукт вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

Трябва да се прилагат изискванията за проследимост на базираните на клетки лекарствени продукти за модерна терапия. За да се осигури проследимост, името на продукта, номерът на

партидата и името на лекувания пациент трябва да се съхраняват за период от 30 години след изтичане на срока на годност на продукта.

Реакция на активиране на тумора (Tumor flare reaction, TFR)

TFR се наблюдава при употребата на Ebvallo, обикновено през първите няколко дни след прилагане на лечението. TFR се представя като остра възпалителна реакция, засягаща туморни места, която може да включва внезапно и болезнено увеличаване на размера на тумора или уголемяване на засегнатите от заболяването лимфни възли. TFR може да имитира прогресия на заболяването.

Пациентите с високо туморно натоварване преди лечението са изложени на риск от тежка TFR. В зависимост от местоположението на тумора или лимфаденопатията могат да възникнат усложнения (напр. респираторен дистрес и когнитивни нарушения) от ефекта на масата, включително компресия/запушване на съседни анатомични структури. Аналгетици, нестероидни противовъзпалителни средства (nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAID) или локализирана лъчетерапия могат да се обмислят преди приложението на Ebvallo при тези пациенти, при които местоположението на тумора може потенциално да доведе до усложнения. Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за признаци и симптоми на TFR, особено по време на първия цикъл.

Болест на присадката срещу гостоприемника (graft-versus-host disease, GvHD)

Съобщава се за GvHD след лечение с Ebvallo. Това може по-скоро да е свързано с намаляването или преустановяването на имunosупресивните терапии за лечение на PTLT, отколкото с директното действие на Ebvallo. Ползата от лечението с Ebvallo спрямо риска от възможна GvHD трябва да бъде обмислена. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на GvHD, като кожен обрив, абнормни нива на чернодробни ензими в кръвта, жълтеница, гадене, повръщане, диария и кървави изпражнения.

Отхвърляне на трансплантиран солиден орган

Съобщава се за отхвърляне на трансплантиран солиден орган след лечение с Ebvallo. Лечението с Ebvallo може да увеличи риска от отхвърляне при реципиенти на солидни трансплантирани органи. Това може по-скоро да е свързано с намаляването или преустановяването на имunosупресивните терапии за лечение на PTLT, отколкото с директното действие на Ebvallo. Ползата от лечението с Ebvallo спрямо риска от възможно отхвърляне на трансплантиран солиден орган трябва да бъде обмислена преди започване на лечението. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на отхвърляне на трансплантиран солиден орган.

Отхвърляне на трансплантиран костен мозък

Съществува потенциален риск от отхвърляне на трансплантиран костен мозък въз основа на хуморални или клетъчно-медирирани имунни реакции. В клинични проучвания няма съобщения за случаи на отхвърляне на трансплантиран костен мозък. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на отхвърляне на трансплантиран костен мозък.

Синдром на освобождаване на цитокини (cytokine release syndrome, CRS)

Съобщава се за CRS след лечение с Ebvallo. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на CRS като пирексия, втрисане, хипотония и хипоксия. Диагнозата CRS налага изключване на алтернативни причини за системен възпалителен отговор, включително

инфекция. CRS трябва да се лекува по преценка на лекаря въз основа на клиничната картина на пациента.

Синдром на невротоксичност, свързан с имунни ефекторни клетки (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)

Съобщава се за ICANS след лечение с Ebvallo. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на ICANS, като потиснато ниво на съзнание, объркване, гърчове и мозъчен оток. Диагнозата ICANS налага изключване на алтернативни причини.

Реакции, свързани с инфузията

След инжектиране на Ebvallo се съобщава за реакции, свързани с инфузията, като пирексия и болка в гръдния кош от несърдечен произход. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани в продължение на най-малко 1 час след лечението за признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията.

Реакции на свръхчувствителност

Сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, могат да възникнат поради диметилсулфоксид (DMSO) в Ebvallo.

Предаване на инфекциозни агенти

Ebvallo се получава от човешки донорски кръвни клетки. Донорите се подлагат на скрининг и са дали отрицателен тест за съответните причинители на заразни болести и заболявания, включително HBV, HCV и HIV. Въпреки че партидите табелеклевцел се тестват за стерилност, микоплазма и странични агенти, съществува риск от предаване на инфекциозни агенти.

Някои партии табелеклевцел се произвеждат от донори, които са позитивни за цитомегаловирус (cytomegalovirus, CMV). Всички партии са тествани, за да се гарантира, че не се откриват случайни инфекциозни причинители, включително CMV. По време на клиничната разработка, партии табелеклевцел, получени от позитивни за CMV донори, са били прилагани на отрицателни за CMV пациенти, когато не е била налична подходяща партида, получена от негативен за CMV донор; в тази подпопулация не са наблюдавани сероконверсии.

Медицинските специалисти, прилагащи Ebvallo, следователно трябва да наблюдават пациентите за признаци и симптоми на инфекции след лечението и да ги лекуват по подходящ начин, ако е необходимо.

Даряване на кръв, органи, тъкани и клетки

Пациентите, лекувани с Ebvallo, не трябва да даряват кръв, органи, тъкани и клетки за трансплантация.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Популация в старческа възраст

Съществуват само ограничени данни за популацията в старческа възраст. Въз основа на наличните данни при популацията в старческа възраст (≥ 65 години) може да има повишен риск от сериозни нежелани събития, водещи до хоспитализация/продължителна хоспитализация,

психични разстройства, съдови нарушения и инфекции и инфестации. Ebvallo трябва да се използва с повишено внимание в старческа възраст.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Имуносупресивни и цитотоксични терапии

Някои съпътстващи или наскоро приложени лекарствени продукти, включително химиотерапия (системна или интратекална), терапии, базирани на анти-Т-клетъчни антители, екстракорпорална фотофереза или брентуксимаб ведотин, биха могли потенциално да повлияят на ефикасността на Ebvallo. Ebvallo трябва да се прилага само след достатъчен период на очистване от подобни средства.

При пациенти, получаващи хронична кортикостероидна терапия, дозата на тези лекарства трябва да се намали толкова, колкото е клинично безопасно и подходящо. Препоръчва се не повече от 1 mg/kg преднизон или еквивалент дневно. Ebvallo не е оценяван при пациенти, получаващи кортикостероидни дози, по-високи от 1 mg/kg преднизон или еквивалент дневно.

В клинични проучвания пациентите са получавали циклоспорин, такролимус, сиролимус и други имуносупресивни терапии в най-ниската доза, считана за клинично безопасна и подходяща.

CD20-насочени антители

Тъй като *in vitro* данните за охарактеризиране показват липсата на експресия на CD20 върху табелеклевецел, не се очаква лечението с анти-CD20 антители да повлияе на активността на табелеклевецел.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни от употребата на табелеклевецел при бременни жени. Не са провеждани проучвания за репродуктивна токсичност и токсичност за развитието при животни с табелеклевецел. Не е известно дали табелеклевецел има потенциал да премине във фетуса или може да причини увреждане на фетуса, когато се прилага на бременна жена. Ebvallo не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Бременните жени трябва да бъдат информирани за потенциалните рискове за фетуса.

Няма достатъчно данни за експозиция, за да се даде препоръка относно продължителността на контрацепцията след лечение с Ebvallo.

Кърмене

Не е известно дали табелеклевецел се екскретира в кърмата. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърмещите жени трябва да бъдат информирани за потенциалните рискове за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с табелеклевецел, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на табелеклевецел върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ebvallo повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини, напр. замаяност, умора (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са пирексия (31,1%), диария (26,2%), отпадналост (23,3%), гадене (18,4%), анемия (16,5%), понижен апетит (15,5%), хипонатриемия (15,5%), коремна болка (14,6%), понижен брой неутрофили (14,6%), понижен брой бели кръвни клетки (14,6%), повишени стойности на аспартат аминотрансфераза (13,6%), констипация (12,6%), повишени стойности на аланин аминотрансфераза (11,7%), повишени стойности на алкална фосфатаза в кръвта (11,7%), хипоксия (11,7%), дехидратация (10,7%), хипотония (10,7%), назална конгестия (10,7%) и обрив (10,7%). Най-сериозните нежелани реакции са реакция на активиране на тумора (1%) и болест на присадката срещу гостоприемника (4,9%).

Табличен списък на нежеланите реакции

Базата данни за безопасност съдържа данни за 340 пациенти (EBV⁺ PTLD и други заболявания, свързани с EBV) от клинични проучвания, протокол за разширен достъп и заявки за състрадателна употреба. Честотите на нежеланите реакции са изчислени при 103 пациенти в проучването ALLELE и проучването EBV-CTL-201, за които са събрани всички събития (сериозни и несериозни). В останалата част от програмата за клинична разработка са събирани само сериозни събития. Нежеланите реакции, съобщени от клинични изпитвания, са представени по-долу в таблица 2. Тези реакции са представени по системо-органни класове и по честота. Честотите се определят като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 2: Нежелани реакции, идентифицирани с Ebvallo

Системо-органен клас (system organ class, SOC)	Нежелана реакция	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища Кожна инфекция	Чести Чести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Туморна болка Реакция на активиране на тумора	Чести Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия Фебрилна неутропения	Много чести Чести
Нарушения на имунната система	Болест на присадката срещу гостоприемника ^a	Чести
Нарушения на метаболизма и храненето	Понижен апетит Хипонатриемия Дехидратация Хипомагниемия Хипокалиемия Хипокалциемия	Много чести Много чести Много чести Чести Чести Чести
Психични нарушения	Състояние на обърканост Делириум Дезориентация	Чести Чести Чести
Нарушения на нервната система	Замаяност Главоболие Потиснато ниво на съзнание Сомнолентност Периферна сензорна невропатия	Чести Чести Чести Чести Чести
Сърдечни нарушения	Тахикардия	Чести
Съдови нарушения	Хипотония Гореци вълни	Много чести Чести

Системо-органен клас (system organ class, SOC)	Нежелана реакция	Честота
	Цианоза	Чести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Хипоксия Назална конгестия Хрипове Пневмонит Кашличен синдром на горните дихателни пътища Белодробен кръвоизлив	Много чести Много чести Чести Чести Чести Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария Гадене Коремна болка ^b Констипация Колит Абдоминална дистензия Метеоризъм Дисхезия	Много чести Много чести Много чести Много чести Чести Чести Чести Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив ^c Пруритус Кожна язва Хипопигментация на кожата	Много чести Чести Чести Чести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Мускулна слабост Артралгия Болка в гърба Миалгия Артрит Скованост на ставите Некроза на меките тъкани	Чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия Отпадналост Втрисане Болка в гръдния кош ^d Болка Локализиран оток Общо влошаване на физическото здраве	Много чести Много чести Чести Чести Чести Чести Чести
Изследвания	Понижен брой неутрофили Понижен брой бели кръвни клетки Повишена аспартат аминотрансфераза Повишена аланин аминотрансфераза Повишена алкална фосфатаза в кръвта Понижен брой лимфоцити Повишен креатинин в кръвта Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта Понижен брой тромбоцити Понижен фибриноген в кръвта	Много чести Много чести Много чести Много чести Много чести Чести Чести Чести Чести Чести Чести
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Постинтервенционален оток	Чести

^a Болестта на присадката срещу гостоприемника (GvHD) включва GvHD в стомашно-чревния тракт, GvHD в черния дроб, макулопапулозен обрив (кожна GvHD)

^b Коремната болка включва коремна болка, стомашен дискомфорт, болка в долната част на корема

^c Обривът включва обрив, еритематозен обрив, макулопапулозен обрив, пустулозен обрив

^d Болката в гръдния кош включва мускулно-скелетна болка в гръдния кош, болка в гръдния кош от несърдечен произход

Описание на избрани нежелани реакции

Реакция на активизиране на тумора (TFR)

TFR е съобщена при 1 пациент (1%). Събитието е от степен 3 и пациентът се е възстановил. Появата е настъпила в деня на прилагане на дозата, а продължителността е 60 дни.

Болест на присадката срещу гостоприемника (GvHD)

GvHD се съобщава при 5 (4,9%) пациенти. При двама (40%) пациенти е от степен 1, при 1 пациент (20%) е от степен 2, при 1 пациент (20%) е от степен 3, а 1 (20%) пациент е развил реакция от степен 4. Не са съобщени фатални реакции. Четирима (80%) пациенти са се възстановили от GvHD. Средното време до поява е 42 дни (диапазон: 8 до 44 дни). Средната продължителност е 35 дни (диапазон: 7 до 133 дни).

Имуногенност

Ebvallo има потенциал за имуногенност. Понастоящем няма информация, която да показва, че потенциалната имуногенност на Ebvallo влияе върху безопасността или ефикасността.

Педиатрична популация

Има ограничени данни при педиатрични пациенти (вж. точка 5.1). Осем пациенти са били на възраст ≥ 2 до < 6 години, 16 пациенти са били на възраст ≥ 6 до < 12 години, 17 пациенти са били на възраст ≥ 12 до < 18 години. Честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции при деца са сходни с тези при възрастни. Нежеланите реакции, свързани с аланин аминотрансферазата се увеличават, аспартат аминотрансферазата се повишава, а за остеомиелит се съобщава като сериозен само при педиатрични пациенти.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма данни за предозиране с Ebvallo.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код: L01XL09.

Механизъм на действие

Ebvallo е алогенна Т-клетъчна имунотерапия, специфична за вирус EBV, която се насочва и елиминира инфектирани с EBV клетки по рестриктиран от HLA начин. Ebvallo има механизъм на действие, еквивалентен на този, демонстриран от ендогенни циркулиращи Т-клетки в донорите, от които е получен лекарственият продукт. Т-клетъчният рецептор на всяка клонална популация в Ebvallo разпознава пептид на EBV в комплекс със специфична молекула на HLA на повърхността на таргетните клетки (рестриктиращия алел на HLA) и позволява на лекарствения продукт да упражнява цитотоксична активност срещу EBV-инфектираните клетки.

Фармакодинамични ефекти

В множество клинични проучвания нивата на системните цитокини IL-1 β , IL-2, IL-6 и TNF α не се променят значително спрямо изходното ниво след прилагане на Ebvallo.

Клинична ефикасност и безопасност

ALLELE е текущо, многоцентрово, отворено проучване фаза 3 с едно рамо при 43 възрастни и педиатрични пациенти с EBV⁺ PTLD след трансплантация на солиден орган (SOT) или трансплантация на хематопоеични клетки (HCT) след неуспешна предходна терапия. Пациентите са разпределени в предварително определени кохорти въз основа на типа трансплантация и неуспешна предходна терапия за EBV⁺ PTLD. Кохортата с SOT (29 пациенти) се състои от пациенти с SOT, които са провели неуспешна монотерапия с ритуксимаб (13 пациенти) и пациенти с SOT, които са провели неуспешна терапия с ритуксимаб в комбинация с химиотерапия (SOT-R+C, 16 пациенти). Кохортата с HCT (14 пациенти) се състои от пациенти с HCT с неуспешна терапия с ритуксимаб. Пациентите, отговарящи на критериите, са имали предходна HCT или SOT (бъбреци, черен дроб, сърце, бял дроб, панкреас, тънко черво или всяка комбинация), диагноза на доказан чрез биопсия EBV⁺ PTLD с рентгенографски измеримо заболяване и неуспешна монотерапия с ритуксимаб или ритуксимаб в комбинация с всяка едновременно или последващо прилагана схема на химиотерапия за лечение на EBV⁺ PTLD. Най-често прилаганата химиотерапевтична комбинация е циклофосфамид, доксорубин хидрохлорид, винкристин сулфат и преднизон. Пациенти с болест на присадката срещу гостоприемника (GvHD) степен ≥ 2 , активно PTLD на централната нервна система (central nervous system, CNS), лимфом на Бъркит, класически лимфом на Ходжкин или всеки Т-клетъчен лимфом са изключени. Пациентите получават стандартна профилактична антивирусна терапия до 30 дни след последната доза Ebvallo. Таблица 3 обобщава демографските и изходните характеристики на посочените кохорти с SOT-R+C и HCT.

Таблица 3: Обобщение на демографските и изходните характеристики в ALLELE от кохорти с SOT-R+C и HCT

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^{a,b}	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	След ритуксимаб и химиотерапия (N = 16)	След ритуксимаб (N = 14)
Възраст		
Медиана на годините (min, max)	39,2 (16,7; 81,5)	51,9 (3,2; 73,2)
Мъже, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
Скор по ECOG (възраст ≥ 16)^b		
пациенти във възрастовата група	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Липсват	1 (6,3)	0
Скор по Lansky (възраст < 16)^b		
пациенти във възрастовата група	0	1
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
Повишена LDH (възраст ≥ 16), n (%)	12 (75,0) 1	11 (84,6)
Адаптиран за PTLD прогностичен индекс^c (възраст ≥ 16), n (%)		
Нисък риск	1 (6,3)	1 (7,7)
Средновисок риск	6 (37,5)	6 (46,2)
Висок риск	8 (50,0)	6 (46,2)
Неизвестен	1 (6,3)	0
Морфология/хистология на PTLD, n (%)		

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^{a,б}	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	След ритуксимаб и химиотерапия (N = 16)	След ритуксимаб (N = 14)
DLBCL	10 (62,5)	10 (71,4)
Друго ^д	4 (25,0)	3 (21,4)
Плазмобластен лимфом	2 (12,5)	1 (7,1)
Екстранодално заболяване	13 (81,3)	9 (64,3)
Предходни терапии		
Медиана на броя предходни системни терапии (min, max)	2,0 (1; 5)	1,0 (1; 4)
Монотерапия с ритуксимаб, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Монотерапия с ритуксимаб като първа линия, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Схема, съдържаща химиотерапия ^е , n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DLBCL = дифузен В-едроклетъчен лимфом; EBV⁺ PTLD = Epstein Barr вирус-положителна посттрансплантационна лимфопрлиферативна болест; ECOG = Източна кооперативна онкологична група; HCT = трансплантация на хемопоеични клетки; LDH = лактат дехидрогеназа; max = максимум; min = минимум; SOT = трансплантация на солидни органи; SOT-R+C = пациенти с SOT, които са провели неуспешна терапия с ритуксимаб в комбинация с химиотерапия

^a Пациентите са получили поне една доза Ebvallo.

^б Типовете SOT включват бъбреци, сърце, черен дроб, бял дроб, панкреас, черва и мултивисцера.

^в Процентите за скоростите по ECOG и Lansky се базират на броя пациенти в съответната възрастова група.

^г Рискът от заболяване при пациенти с PTLD е оценен на изходно ниво с помощта на адаптиран за PTLD прогностичен индекс (базиран на възраст, скор по ECOG и серумно ниво на LDH).

^д Морфологиите, които не са изявиено DLBCL или плазмобластен лимфом, са категоризирани като „Други“ и съответстват на PTLD.

^е Химиотерапевтичните схеми също може да са били комбинирани с ритуксимаб или други имунотерапевтични средства.

Първичната крайна точка за ефикасност е честотата на обективен отговор (objective response rate, ORR) на независима оценка на онкологичния отговор (independent oncologic response adjudication, IORA), използваща критерии за класификация Лугано с модификация на критериите за лимфобен отговор към имуномодулираща терапия (lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria, LYRIC). ORR е получен след приложение на Ebvallo с до 2 различни рестрикции от HLA (едно превключване на рестрикция). Ebvallo се избира за всеки пациент от съществуващия арсенал с продукти въз основа на подходяща рестрикция от HLA. Планът за лечение се състои от прилагане на Ebvallo чрез интравенозна инжекция при 2×10^6 жизнеспособни Т-клетки/kg на дни 1, 8 и 15, последвано от наблюдение до ден 35, по време на което отговорът е оценен приблизително на ден 28. Броят на циклите с Ebvallo, приложени на пациенти, се определя от отговора към лечението, както е показано в таблица 1 (вж. точка 4.2). Седемнадесет (39,5%) пациенти се нуждаят от лечение с партида Ebvallo, която има различна рестрикция от HLA (превключване на рестрикция). От тези 17 пациенти, 15 получават едно превключване на рестрикция, 2 получават 2 превключвания на рестрикция, а 5 (29,4%) пациентите постигат първи отговор след първото превключване на рестрикцията. Таблица 4 обобщава резултатите за ефикасност на посочените кохорти с SOT-R+C и HCT.

Таблица 4: Обобщение на резултатите за ефикасност в ALLELE от кохорти с SOT R+C и HCT

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^a	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	След ритуксимаб и химиотерапия (N = 16)	След ритуксимаб (N = 14)
Честотата на обективен отговор^{б, в}, n (%)	9 (56,3)	7 (50,0)
95% CI	29,9; 80,2	23,0; 77,0
Най-добър общ отговор^в, n (%)		
Пълен отговор	5 (31,3)	6 (42,9)

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^a	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	След ритуксимаб и химиотерапия (N = 16)	След ритуксимаб (N = 14)
Частичен отговор	4 (25,0)	1 (7,1)
Стабилно заболяване	0	3 (21,4)
Прогресиращо заболяване	4 (25,0)	2 (14,3)
Не подлежи на оценка	3 (18,8)	2 (14,3)
Време до отговор^b (първи пълен отговор или частичен отговор)		
Медиана (min, max) на време до отговор, месеци	1,1 (0,7; 4,1)	1,0 (1,0; 4,7)
Продължителност на отговора^b		
Медиана (min, max) на проследяване в отговора, месеци	2,3 (0,8; 15,2)	15,9 (1,3; 23,3)
Медиана на DOR, месеци (95% CI)	15,2 (0,8; 15,2)	23,0 (15,9; NE)
Пациенти с траен отговор (DOR > 6 месеца), n	4	6
Медиана на продължителността на пълен отговор, месеци (95% CI)	14,1 (6,8; NE)	23,0 (15,9; NE)

CI = доверителен интервал; DOR = продължителност на отговора; EBV⁺ PTLD = Epstein Barr вирус-положителна посттрансплантационна лимфопрлиферативна болест; HCT = трансплантация на хемопоеични клетки; KM = Каплан-Майер; max = максимум; min = минимум; NE = не подлежи на оценка; SOT = трансплантация на солидни органи; SOT-R+C = пациенти с SOT, които са провели неуспешна терапия с ритуксимаб в комбинация с химиотерапия

^a Пациентите са получили поне една доза Ebvallo.

^b Честотата на обективния отговор представлява делът на пациентите, които са постигнали отговор (пълен отговор или частичен отговор).

^c Отговор с независима оценка на онкологичен отговор (IORA).

Специални популации

Старческа възраст

Въз основа на ограничени данни не са наблюдавани общи разлики в ефикасността между пациенти на възраст ≥ 65 години и по-млади. Седемнадесет пациенти са били на възраст ≥ 65 до < 75 години, 3 пациенти са били на възраст ≥ 75 до < 85 години, нито един пациент не е бил на възраст ≥ 85 години.

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти с EBV⁺ PTLD на възраст 2 години и повече са лекувани с Ebvallo. Осем пациенти са на възраст ≥ 2 до < 6 години, 16 пациенти са на възраст ≥ 6 до < 12 години, 17 пациенти са на възраст ≥ 12 до < 18 години. Въз основа на ограничени данни резултатите за ефикасност и безопасност при педиатрични пациенти съответстват с тези при възрастни.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Ebvallo при една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечението на посттрансплантационно лимфопрлиферативно разстройство, свързано с Epstein-Barr вирус (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

При прилагане на Ebvallo циркулиращите цитотоксични Т-лимфоцити, насочени към EBV, показват средно 1,33-кратно увеличение от изходно ниво до пикова експанзия. Пациентите с отговор показват средно 1,74-кратно увеличение, докато тези без отговор показват средно 0,67-кратно понижение. Специфичното време на тази експанзия варира значително между пациентите. Въпреки това се показва, че пиковата експанзия корелира с отговора към Ebvallo.

Ebvallo е продукт с *ex vivo* експандирани Т-клетки, който не е генетично модифициран. Следователно естеството и предназначението на продукта са такива, че конвенционалните проучвания, включително абсорбция, разпределение, метаболизъм и екскреция, не са приложими.

Специални популации

Бъбречно и чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на табелеклевцел не са проучвани при пациенти с тежка степен на бъбречно или чернодробно увреждане. Въпреки това влиянието на бъбречното или чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на табелеклевцел се счита за много малко вероятно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ebvallo се състои от човешки Т-клетки, които не са генетично модифицирани. Следователно *in vitro* анализи и проучвания при *ex vivo* модели или *in vivo* модели не могат точно да оценят и предвидят токсикологичните характеристики на този продукт при хора. Следователно не са провеждани конвенционални проучвания за токсикология, канцерогенност, генотоксичност, мутагенност и репродуктивна токсикология с Ebvallo.

Проучвания за EBV⁺ PTLД, проведени при животински модели с имунен дефицит, не показват явни признаци на токсичност (напр. загуба на активност или загуба на тегло), свързани с еднократна доза Ebvallo.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Диметилсулфоксид

Човешки серумен албумин

Фосфатно буфериран физиологичен разтвор

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

6 години при съхранение в парната фаза на течен азот при ≤ -150 °C. Датата на производство на партидата на лекарствения продукт (manufacturing date, MFD) е посочена върху флакона. Срокът на годност е посочен на информационния лист на партидата (LIS) и картонената опаковка.

Лекарственият продукт трябва да се размрази и разрежи в рамките на 1 час от началото на размразяването. Приложението трябва да приключи в рамките на 3 часа от началото на размразяването (вж. точка 6.6).

Ebvallo съдържа 10% DMSO. Ebvallo трябва да се инжектира на пациента възможно най-скоро след размразяване.

Да се съхранява между 15 °C до 25 °C след завършване на размразяването и разреждането. Пазете продукта от светлина. Да не се замразява повторно. Да не се облъчва.

6.4 Специални условия на съхранение

Картонената опаковка на Ebvallo трябва да се съхранява в парната фаза на течен азот при ≤ -150 °C непосредствено преди подготовката за приложение. Осигурената транспортна опаковка с течни азотни пари може да поддържа подходящата температура от запечатването на транспортната опаковка до планираната доза. Температурата трябва да се следи редовно. Допустими са три температурни отклонения до -80 °C.

За условията на съхранение след размразяване и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ebvallo се доставя в цикло-олефин кополимерни флакони от 2 ml със запушалка от термопластичен еластомер, съдържащи доставен обем клетъчна дисперсия.

Картонената опаковка съдържа различен брой флакони (между 1 флакон и 6 флакона) според специфичната за пациента необходима доза.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди работа или прилагане на лекарствения продукт

Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, работещи с Ebvallo, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (носене на ръкавици и очила), за да избегнат потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Подготовка преди приложение

Самоличността на пациента трябва да съвпада с идентификаторите на пациента (PFPIN и ИД № на пациента в здравното заведение) в придружаващия информационен лист на партида на Ebvallo (LIS) и картонената опаковка. Установяването на връзката между продукт и пациент трябва да се извърши чрез съпоставяне на информацията в LIS спрямо 1) картонената опаковка (съвпадаща с PFPIN и номер на FDP) и с 2) етикета на флакона (съвпадащи номер на партидата и ИД № на донора). Не приготвяйте и не прилагайте Ebvallo, ако самоличността на пациента или връзката между продукта и пациента не може да бъде потвърдена. Преди размразяване се уверете, че необходимите изчисления на дозата са извършени (вж. точка 4.2), всички материали, необходими за приготвяне на дозата, са налични и пациентът е на място и е преминал клинична оценка.

Необходими материали за приготвяне на дозата

- Стерилни спринцовки:
 - Дозираща спринцовка (изберете размер на спринцовката, който може да побере общия обем на необходимия разредител [вж. *Приготвяне на разредителя*] и клетъчната дисперсия)

- Спринцовка за изтегляне на продукта [изберете размер на спринцовката, който може да измери по подходящ начин и да поеме изчисления обем необходима клетъчна дисперсия (вж. точка 4.2)]
- Разредител (стерилен, апиrogenен инжекционен разтвор с множество електролити, тип 1, pH 7,4)
- Асептични устройства за прехвърляне на продукта (нефилтърни игли за спринцовка номер 18, адаптер Luer Lock, капачка Luer Lock)

Приготвяне на разредителя

- Изберете подходящия обем на разредителя (30 ml за пациенти с тегло ≤ 40 kg; 50 ml за пациенти с тегло > 40 kg).
- Използвайки асептична техника изтеглете избрания обем разредител в дозиращата спринцовка.

Размразяване

- Процесът на размразяване на Ebvallo може да започне, след като пациентът е на място и премине клинична оценка.
- Извадете картонената опаковка от парната фаза на течния азот при ≤ -150 °C.
- Замразеният(те) флакон(и) с Ebvallo трябва да се постави(ят) в стерилна торбичка по време на размразяването, за да се предпази(ят) от замърсяване и да се размразява(т) изправен(и) на водна баня при 37 °C или в камера за сухо размразяване.
- Запишете началния час на размразяването. Докато лекарственият продукт се размразява, завъртайте внимателно флакона(ите) с продукта до пълното му(им) размразяване, потвърдено чрез проверка (приблизително 2,5 до 15 минути). Продуктът трябва да се извади от устройството за размразяване веднага след приключване на размразяването.
- Приготвянето на дозата трябва да бъде завършено в рамките на 1 час от началото на размразяването.
- Размразеният или приготвен продукт не трябва да се замразява повторно. Да не се облъчва.

Разреждане и подготовка на дозата

- Внимателно обърнете флакона(ите), докато клетъчната дисперсия се смеси.
- Използвайки асептична техника изтеглете необходимия обем клетъчна дисперсия от предоставения(ите) флакон(и) с продукта в спринцовката за изтегляне на продукта с помощта на нефилтърна игла номер 18 (вж. точка 4.2).
- Използвайки асептична техника прехвърлете клетъчната дисперсия от спринцовката за изтегляне на продукта в дозиращата спринцовка (предварително напълнена с разредител). Уверете се, че цялото съдържание е прехвърлено от спринцовката за изтегляне на продукта.
- Проверете разреждения Ebvallo в дозиращата спринцовка: клетъчната дисперсия трябва да изглежда като полупрозрачен, мътен разтвор. Ако се появят видими бучки, продължете да смесвате внимателно разтвора. Малките бучки от клетъчен материал трябва да се диспергират чрез внимателно ръчно смесване.
- Поддържайте Ebvallo между 15 °C до 25 °C по време на подготовка и приложение на дозата. Приготвянето на дозата трябва да бъде завършено в рамките на 1 час от началото на размразяването. Прилагането на дозата трябва да бъде завършено в рамките на 3 часа от началото на размразяването. Ebvallo съдържа 10% DMSO. Ebvallo трябва да се инжектира на пациента възможно най-скоро след размразяване.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат в случай на случайна експозиция

При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материал от човешки произход, което може да включва измиване на замърсената кожа и отстраняване на замърсените дрехи. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Ebvallo, трябва да бъдат обеззаразени с подходящ дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Ebvallo (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материал от човешки произход.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Франция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1700/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 декември 2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

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

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

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в

съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
С цел осигуряване на адекватно проследяване на безопасността и ефикасността на табелеклевцел при лечението на пациенти с EBV ⁺ PTLD, ПРУ трябва да предоставя ежегодно актуализирана информация за всяка нова информация, касаеща безопасността и ефикасността на табелеклевцел.	Ежегодно (с повторна оценка)
Неинтервенционно проучване за безопасност след разрешаване за употреба (PASS): Обсервационно проучване за безопасност след получаване на разрешение с цел описване на безопасността и ефективността на табелеклевцел при пациенти с Epstein Barr вирус-положителна посттрансплантационна лимфопролиферативна болест в реални условия в Европа.	Подаване на протокол: В рамките на 3 месеца от получаване на разрешение за употреба Доклади за напредъка на проучването : Ежегодно (с ежегодна повторна оценка)
ПРУ ще предостави окончателните резултати от текущото проучване ATA129-EBV-302 с цел допълнително охарактеризиране на дългосрочната ефикасност и безопасност на табелеклевцел при пациенти с EBV ⁺ PTLD. Многоцентрово, отворено, проучване фаза 3 с табелеклевцел при пациенти с трансплантация на солидни органи или алогенни хематопоеични клетки с Epstein Barr вирус-положителна посттрансплантационна лимфопролиферативна болест след неуспешно лечение с ритуксимаб или ритуксимаб и химиотерапия.	Междинни доклади: С ежегодна повторна оценка Окончателен CSR: декември 2027 г.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ клетки/ml инжекционна дисперсия
табелеклевецел (EBV-специфични жизнеспособни Т-клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Алогенна Т-клетъчна имунотерапия, специфична за Epstein Barr вируса (EBV). Всеки флакон съдържа 1 ml обем за доставяне в концентрация от $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ жизнеспособни Т-клетки/ml инжекционна дисперсия.
Това лекарство съдържа човешки клетки.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: диметилсулфоксид, човешки серумен албумин, фосфатно буфериран физиологичен разтвор. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционна дисперсия

Картонената опаковка съдържа еднократна доза (между 1 до 6 флакона) според специфичната за пациента необходима доза. Всеки флакон съдържа 1 ml обем за доставяне.
Вижте действителната концентрация и информационния лист на партидата (LIS) за изчисляване на дозата за пациента.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Не размразявайте флакона(ите), докато пациентът не е на място и е готов да му бъде приложена дозата.

Преди размразяване се уверете, че:

1. Идентификаторите на пациентите и връзката между продукт и пациент са потвърдени
2. Изчисленията на дозата са завършени
3. Необходимите материали са налични
4. Пациентът е готов за прилагане на дозата

За интравенозно приложение след разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, НЕДОСТЪПНО ЗА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте замразени в парна фаза на течен азот при $\leq -150^{\circ}\text{C}$ непосредствено преди подготовката за приложение. Да не се замразява повторно.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползваното лекарство или отпадъчните материали трябва да изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Франция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1700/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

PFPIN:
Ид. № на пациента в здравното заведение:
Номер на партида:
Номер на FDP:
Брой флакони:
Действителна концентрация: $X, X \times 10^7$ жизнеспособни Т-клетки/ml
Ид. № на донора:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Неприложимо.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Неприложимо.

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ клетки/ml инжекционна дисперсия
табелеклевцел (EBV-специфични жизнеспособни Т-клетки)
i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Партида XXXXXXXXXXXX
Ид. № на донора XXXX-XXXX-X

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

Дата на производство
алогенен

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ИНФОРМАЦИОННИЯ ЛИСТ НА ПАРТИДАТА, ВКЛЮЧЕН ВЪВ ВСЯКА ПРАТКА ЗА ЕДИН ПАЦИЕНТ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ клетки/ml инжекционна дисперсия
табелеклевецел (EBV-специфични жизнеспособни Т-клетки)

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Алогенна Т-клетъчна имунотерапия, специфична за Epstein Barr вируса (EBV). Всеки флакон съдържа 1 ml обем за доставяне в концентрация от $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ жизнеспособни Т-клетки/ml инжекционна дисперсия.
Това лекарство съдържа човешки клетки.

Действителната концентрация, отбелязана по-долу, трябва да се използва за изчисляване на дозата на пациента.

3. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ И ДОЗА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИЗЧИСЛЯВАНЕ НА ДОЗАТА НА ПАЦИЕНТА

Обем на разреждателя, който трябва да се използва (ml) _____

Тегло на пациента (kg) _____

× таргетна доза (2×10^6 жизнеспособни Т-клетки/kg) =

Брой жизнеспособни Т-клетки, които трябва да бъдат приложени _____

÷

Действителна концентрация (жизнеспособни Т-клетки/ml) _____

=

Необходим обем от размразена клетъчна дисперсия (ml) _____

4. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Не размразявайте флакона(ите), докато пациентът не е на място и е готов да му бъде приложена дозата.

Преди размразяване се уверете, че:

1. Идентификаторите на пациентите и връзката между продукт и пациент са потвърдени
2. Изчисленията на дозата са завършени
3. Необходимите материали са налични
4. Пациентът е готов за прилагане на дозата

За интравенозно приложение след разреждане.

5. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Запазете този документ и го дръжте на разположение при подготовката за приложение на Ebvallo.

6. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Съхранявайте замразени в парна фаза на течен азот при $\leq -150^{\circ}\text{C}$ непосредствено преди подготовката за приложение. Да не се замразява повторно.

Сигурността и качеството на продукта по време на транспортирането му се съблюдава от доставчици на транспортни и спедиторски услуги. При приготвяне на дозата трябва да потвърди съхранението на лекарствения продукт при $\leq -150^{\circ}\text{C}$. Необходимо е да се извърши и установяване на връзката между продукт и пациент чрез съпоставяне на информацията в този документ и 1) картонената опаковка (съвпадащи PFPIN и номер на FDP) и 2) етикета на флакона (съвпадащи номер на партидата и ид. № на донора).

7. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ И ДРУГА СПЕЦИФИЧНА ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАРТИДАТА**ИНФОРМАЦИЯ ЗА ДОСТАВЕНАТА ПАРТИДА**

Следната партида е произведена и включена в тази пратка:

Номер на партида		
Ид. № на донора		
Номер на готовия лекарствен продукт (FDP)		
Брой флакони		
Действителна концентрация (жизнеспособни Т-клетки/ml)		
Дата на изтичане на срока на годност		
Цитомегаловирусни (CMV) маркери на донора/дарените клетки	IgM антитела	
	IgG антитела	
	Изследване на нуклеиновите киселини (NAT)	

HLA ПРОФИЛ НА ПРОДУКТОВАТА ПАРТИДА (рестрикции в удебелен червен шрифт)

HLA	ALLELE 1	ALLELE 2
A		
B		
B		
DRB1		
DQB1		

8. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО ИМА ТАКИВА
--

Това лекарство съдържа човешки кръвни клетки. Неизползаното лекарство или отпадъчните материали трябва да изхвърлят в съответствие с местните указания за боравене с отпадъчни материали от човешки произход.

9. КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПАЦИЕНТА

Идентификационен номер на пациента в Pierre Fabre (PFPIN)	
Идентификационни данни на пациента в здравното заведение	
Тегло на пациента (kg)	
SEC	

10. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Франция

11. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

EU/1/22/1700/001

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ клетки/ml инжекционна дисперсия
табелеклеуцел (EBV-специфични жизнеспособни Т-клетки)
tabelecleucel (EBV-specific viable T cells)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ebvallo и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Ebvallo
3. Как се прилага Ebvallo
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Ebvallo
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ebvallo и за какво се използва

Ebvallo съдържа активното вещество табелеклеуцел.

Табелеклеуцел е средство за алогенна Т-клетъчна имунотерапия. Нарича се „средство за алогенна имунотерапия“, защото кръвните клетки, използвани за производството на това лекарство, идват от човешки донори, които не са роднини на лекувания пациент. Ebvallo се произвежда в лаборатория от Т-клетки (вид бели кръвни клетки) от здрав донор, който има имунитет срещу Epstein Barr вируса. Тези клетки са индивидуално избрани, за да съответстват на пациента, получаващ Ebvallo. Ebvallo се прилага като инжекция във вена.

Ebvallo се използва за лечение на рядък вид рак, наречен Epstein Barr вирус-положителна посттрансплантационна лимфопрлиферативна болест (EBV⁺ PTLD) при възрастни и деца на възраст 2 и повече години. Някои хора получават това заболяване месеци или години след трансплантация. Най-вероятно пациентите са били лекувани с други лекарства за това заболяване като моноклонални антитела или химиотерапия преди да им бъде приложен Ebvallo.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви се приложи Ebvallo

Не трябва да Ви се прилага Ebvallo,

- ако сте алергични към табелеклеуцел или някоя друга от съставките на това лекарство (изброени в точка 6). Ако подозирате, че може да сте алергични, посъветвайте се с Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, преди да Ви се приложи Ebvallo, ако:

- сте претърпели трансплантация на солиден орган или трансплантация на костен мозък, така че Вашият лекар да може да Ви наблюдава за признаци и симптоми на отхвърляне на транспланта.
- сте на възраст 65 или повече години, така че Вашият лекар да може да Ви наблюдава за сериозни нежелани реакции. Ebvallo трябва да се използва с повишено внимание в старческа възраст.

Говорете с Вашия лекар или медицинска сестра, след като Ви се приложи Ebvallo, ако:

- имате признаци и симптоми на реакция на активиране на тумора. В зависимост от местоположението на тумора Ebvallo може да причини нежелана реакция, наречена „реакция на активиране на тумора“. Туморът или увеличените лимфни възли може внезапно да станат болезнени или да увеличат размера си и да причинят проблеми за органите в близост до тумора. Реакцията на активиране на тумора обикновено възниква през първите няколко дни след прилагането на Ebvallo. Вашият лекар ще Ви наблюдава след първите няколко дози, за да види дали Вашият тумор или лимфен възел може да стане достатъчно голям, за да причини проблеми. Вашият лекар може да Ви предпише други лекарства за лечение/предотвратяване на реакция на активиране на тумора.
- имате признаци и симптоми на болест на присадката срещу гостоприемника (GvHD), подобни симптоми включват кожен обрив, абнормни нива на чернодробни ензими в кръвта, пожълтяване на кожата, гадене, повръщане, диария и кървави изпражнения.
- имате признаци и симптоми на сериозна имунна реакция, наречена „синдром на освобождаване на цитокини“, като температура, втрисане, ниско кръвно налягане и задух.
- имате признаци и симптоми на сериозна имунна реакция, наречена „синдром на невротоксичност, свързан с имунните ефекторни клетки“, като потиснато ниво на съзнание, объркване, гърчове и оток на мозъка.
- имате признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията, като треска.

Съставката на Ebvallo, наречена диметилсулфоксид (DMSO), може да причини алергична реакция. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдават за признаци и симптоми на алергична реакция. Вижте точка 2 „Ebvallo съдържа натриев и диметилсулфоксид (DMSO)“.

Ebvallo се проверява за наличие на инфекциозни микроби, но остава малък риск от инфекция. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви наблюдават за признаци и симптоми на инфекции и ще осигурят лечение, ако е необходимо.

След лечение с Ebvallo не трябва да дарявате кръв, органи, тъкани или клетки.

Други лекарства и Ebvallo

Трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Преди да Ви бъде приложен Ebvallo, кажете на Вашия лекар или медицинска сестра, ако приемате лекарства, като химиотерапия или кортикостероиди. Ако приемате химиотерапия, тя може да повлияе на това колко добре действа Ebvallo. Ако приемате кортикостероиди, Вашият лекар ще намали дозата на кортикостероидите.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да Ви се приложи това лекарство. Това е така, защото ефектите на това лекарство при бременни или жени, които кърмят, не са известни и то може да

навреди на Вашето още неродено дете или кърмаче. Ebvallo не се препоръчва по време на бременност и при жени, които биха могли да забременеят и не използват контрацепция.

- Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, след като сте започнали лечение с Ebvallo, говорете незабавно с Вашия лекар.
- Обсъдете необходимостта от контрацепция с Вашия лекар.
- Трябва да кажете на Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. След това Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали трябва да спрете да кърмите или да спрете да използвате Ebvallo, като вземе предвид ползата от кърменето за детето и ползата от Ebvallo за майката.

Шофиране и работа с машини

Ebvallo повлиява в малка степен способността за шофиране или работа с машини. Ако усещате промени в мисленето или нивото на бдителност след лечение с това лекарство, не шофирайте и не работете с машини и незабавно уведомете Вашия лекар.

Ebvallo съдържа натрий и диметилсулфоксид (DMSO)

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа 100 mg DMSO на ml. Вижте точка 2 „Предупреждения и предпазни мерки“.

3. Как се прилага Ebvallo

Ebvallo винаги ще Ви се прилага от лекар или медицинска сестра в лечебно заведение.

Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви приложи Ebvallo чрез инжекция във вена. Това обикновено отнема 5 до 10 минути за всяка инжекция.

Всеки цикъл на лечение се състои от 35 дни. Ще Ви прилагат 1 инжекция на седмица в продължение на 3 седмици, последвани от приблизително 2-седмично наблюдение, за да се види дали ще имате нужда от повече от един цикъл. Вашият лекар ще вземе решение относно броя на циклите, които ще получите, въз основа на това как заболяването Ви реагира на Ebvallo.

Преди да Ви приложат Ebvallo

Вашият лекар или медицинска сестра ще следят жизнените Ви показатели преди всяка инжекция.

След като Ви приложат Ebvallo

Вашият лекар или медицинска сестра ще следят жизнените Ви показатели, включително кръвното налягане, за около 1 час след инжекцията.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Уведомете незабавно Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции след прилагането на Ebvallo:

- Реакция на активиране на тумора със симптоми, като задух, промени в мисленето или нивото на бдителност, болка на мястото на тумора, чувствителни подути лимфни възли на мястото на тумора, субфебрилна температура
- Болест на присадката срещу гостоприемника (GvHD) със симптоми като кожен обрив, абнормни нива на чернодробни ензими в кръвта, пожълтяване на кожата, гадене, повръщане, диария и кървави изпражнения

Други възможни нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Треска
- Диария
- Умора
- Усещане за гадене (гадене)
- Ниски нива на червени кръвни клетки (анемия)
- Понижен апетит
- Понижени нива на натрий в кръвта
- Коремна болка или дискомфорт
- Понижен брой бели кръвни клетки (включително неутрофили)
- Повишени нива на чернодробни ензими в кръвта
- Констипация
- Повишени нива на ензима алкална фосфатаза в кръвта
- Понижени нива на кислород
- Дехидратация
- Ниско кръвно налягане
- Запушен нос
- Кожен обрив, който може да е зачервен, неравен или гноен

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Замаяност
- Главоболие
- Понижени нива на магнезий, калий или калций в кръвта
- Сърбеж
- Втрисане
- Понижен брой бели кръвни клетки (лимфоцити)
- Понижен брой бели кръвни клетки (неутрофили) с повишена температура
- Мускулна слабост
- Болки в ставите, подуване и скованост
- Повишени нива на креатинин в кръвта
- Хрипове
- Объркване и дезориентация
- Болка в гърба
- Болка в мускулите
- Инфекция на носа и гърлото
- Болка в областта на гръдния кош
- Повишени нива на лактат дехидрогеназа в кръвта
- Възпаление на дебелото черво
- Болка
- Намален брой тромбоцити в кръвта
- Подуване на корема
- Делириум
- Потиснато ниво на съзнание

- Горещи вълни
- Възпаление на белите дробове
- Сънливост
- Учестен пулс
- Туморна болка
- Понижени нива на фибриноген в кръвта (протеин, участващ в съсирването на кръвта)
- Метеоризъм (подуване на корема от събиране на газове в храносмилателния тракт)
- Оток
- Кожна язва
- Син цвят на кожата поради ниски нива на кислород
- Трудна или болезнена перисталтика
- Общо влошаване на физическото здраве
- Изтръпване, мравучкане или усещане за парене в ръцете или краката
- Кръвоизливи в белите дробове
- Обезцветяване на кожата
- Кожна инфекция
- Деструкция (разрушаване) на меките тъкани
- Персистираща (упорита) кашлица

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Ebvallo

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра са отговорни за съхранението на това лекарство и правилното изхвърляне на всеки неизползван продукт. Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти.

Не използвайте това лекарство след срока на годност. Срокът на годност е посочен върху информационния лист на партидата (ИЛП) и картонената опаковка.

Съхранявайте Ebvallo замразен в парната фаза на течен азот при $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ или по-ниска до размразяване за употреба. Лекарството трябва да се размрази и разрежи в рамките на 1 час от началото на размразяването. Приложението трябва да приключи в рамките на 3 часа от началото на размразяването.

Да се съхранява между $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ след приключване на размразяването и разреждането. Да се пази от светлина. Да не се замразява повторно. Да не се облъчва.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ebvallo

- Ebvallo съдържа табелеклевцел в приблизителна концентрация от $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ клетки/ml.
- Другите съставки (помощни вещества) са: диметилсулфоксид, човешки серумен албумин, фосфатно буфериран физиологичен разтвор. Вижте точка 2 „Ebvallo съдържа натрий и диметилсулфоксид (DMSO)“.

Как изглежда Ebvallo и какво съдържа опаковката

Ebvallo е полупрозрачна, безцветна до бледожълта клетъчна инжекционна дисперсия.

Ebvallo се предлага в индивидуални картонени за пациента опаковки, съдържащи от 1 флакон до 6 флакона според специфичната за пациента необходима доза. Всеки флакон съдържа 1 ml от това лекарство.

Притежател на разрешението за употреба

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Франция

Производител

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Parc industriel de la Chartreuse

81100 Castres

Франция

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Важно е да прочетете цялото съдържание на тази процедура, преди да приложите Ebvallo.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат преди работа или прилагане на лекарствения продукт

- Този лекарствен продукт съдържа човешки кръвни клетки. Медицинските специалисти, работещи с Ebvallo, трябва да вземат подходящи предпазни мерки (носене на ръкавици и очила), за да избегнат потенциално предаване на инфекциозни заболявания.

Подготовка преди приложение

- Самоличността на пациента трябва да съвпада с идентификаторите на пациента (PFPIN и ИД № на пациента в здравното заведение) в придружаващия информационен лист на партида на Ebvallo (LIS) и картонената опаковка. Установяването на връзката между продукт и пациент трябва да се извърши чрез съпоставяне на информацията в LIS спрямо 1) картонената опаковка (съвпадаща с PFPIN и номер на FDP) и с 2) етикета на флакона (съвпадащи номер на партидата и ИД № на донора). Не приготвяйте и не прилагайте Ebvallo, ако самоличността на пациента или връзката между продукта и пациента не може да бъде потвърдена. Преди размразяване се уверете, че необходимите

изчисления на дозата са извършени, всички материали, необходими за приготвяне на дозата, са налични и пациентът е на място и е преминал клинична оценка.

Изчисляване на дозата

- Вижте придружаващия информационен лист на партидата (LIS) и картонената опаковка за информация, отнасяща се до концентрацията на клетки на флакон.
- Забележка: Концентрацията на жизнеспособни Т-клетки върху LIS и картонената опаковка е действителната концентрация на всеки флакон. Тя може да е различна от номиналната концентрация, посочена върху етикета на флакона, която не трябва да се използва за изчисления при приготвянето на дозата. Всеки флакон съдържа 1 ml обем за доставяне.

Приготвяне на разредителя

- Изберете подходящия обем на разредителя (30 ml за пациенти с тегло ≤ 40 kg; 50 ml за пациенти с тегло > 40 kg).
- Използвайки асептична техника изтеглете избрания обем разредител в дозиращата спринцовка.

Размразяване

- Процесът на размразяване на Ebvallo може да започне, след като пациентът е на място и премине клинична оценка.
- Извадете картонената опаковка от парната фаза на течния азот при ≤ -150 °C.
- Замразеният(те) флакон(и) с Ebvallo трябва да се поставя(ят) в стерилна торбичка по време на размразяването, за да се предпази(ят) от замърсяване и да се размразява(т) изправен(и) на водна баня при 37 °C или в камера за сухо размразяване.
- Запишете началния час на размразяването. Докато лекарственият продукт се размразява, завъртайте внимателно флакона(ите) с продукта до пълното му(им) размразяване, потвърдено чрез проверка (приблизително 2,5 до 15 минути). Продуктът трябва да се извади от устройството за размразяване веднага след приключване на размразяването.
- Приготвянето на дозата трябва да бъде завършено в рамките на 1 час от началото на размразяването.
- Размразеният или приготвен продукт не трябва да се замразява повторно. Да не се облъчва.

Разреждане и подготовка на дозата

- Внимателно обърнете флакона(ите), докато клетъчната дисперсия се смеси.
- Използвайки асептична техника, изтеглете необходимия обем клетъчна дисперсия от предоставения(ите) флакон(и) с продукта в спринцовката за изтегляне на продукта с помощта на нефилтърна игла номер 18.
- Използвайки асептична техника прехвърлете клетъчната дисперсия от спринцовката за изтегляне на продукта в дозиращата спринцовка (предварително напълнена с разредител). Уверете се, че цялото съдържание е прехвърлено от спринцовката за изтегляне на продукта.
- Проверете разреждения Ebvallo в дозиращата спринцовка: клетъчната дисперсия трябва да изглежда като полупрозрачен, мътен разтвор. Ако се появят видими бучки, продължете да смесвате внимателно разтвора. Малките бучки от клетъчен материал трябва да се диспергират чрез внимателно ръчно смесване.
- Поддържайте Ebvallo между 15 °C до 25 °C по време на подготовка и приложение на дозата. Приготвянето на дозата трябва да бъде завършено в рамките на 1 час от началото на размразяването. Прилагането на дозата трябва да бъде завършено в рамките на 3 часа от началото на размразяването. Ebvallo съдържа 10% DMSO. Ebvallo трябва да се инжектира на пациента възможно най-скоро след размразяване.

Приложение

- Приложете Ebvallo интравенозно като единична доза след разреждане.
- Свържете спринцовката с крайния лекарствен продукт към венозния катетър на пациента и инжектирайте в продължение на 5 до 10 минути.
- След като Ebvallo бъде напълно изтласкан от спринцовката, промийте интравенозната система с ≥ 10 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат в случай на случайна експозиция

При случайна експозиция трябва да се спазват местните указания за работа с материал от човешки произход, което може да включва измиване на замърсената кожа и отстраняване на замърсените дрехи. Работните повърхности и материалите, които потенциално са били в контакт с Ebvallo, трябва да бъдат обеззаразени с подходящ дезинфектант.

Предпазни мерки, които трябва да се вземат при изхвърляне на лекарствения продукт

Неизползваният лекарствен продукт и всички материали, които са били в контакт с Ebvallo (твърди и течни отпадъци), трябва да се обработват и изхвърлят като потенциално инфекциозни отпадъци в съответствие с местните указания за работа с материал от човешки произход.