

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7.3 \times 10^7$ rakku/ml süstedispersioon

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

2.1 Üldkirjeldus

Ebvallo (tabelkleutseel) on allogeenne Epstein-Barri viiruse (EBV) spetsiifilisi T-rakke sisaldav immunoteraapia ravim, mis on suunatud hävitama EBV-positiivseid rakke inimese leukotsüütide antigeeniga (HLA) piiratud viisil. Tabelkleutseeli toodetakse inimdoonoritelt saadud T-rakkudest. Igat Ebvallo partiid testitakse EBV⁺ sihtmärkrakkude lüüsi spetsiifilisuse, T-rakkude HLA spetsiifilise lüüsi piirangu ja madala alloreaktiivsuse suhtes. Ebvallo partii valitakse igale patsiendile olemasoleva ravimivaru hulgast sobiva HLA piirangu järgi.

2.2 Kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis

Iga viaal sisaldab Ebvallo manustatavas mahus 1 ml kontsentratsiooniga $2,8 \times 10^7 - 7.3 \times 10^7$ eluvõimelist T-rakku/ml süstedispersiooni kohta. Kvantitatiivne teave tegeliku kontsentratsiooni ja HLA profiili kohta ning patsiendi annuse arvutus on partii teabelehel, mis asub ravimi transportimiseks kasutatud saatekastis.

Viaalide koguarv igas karbis (1 kuni 6 viaali) vastab konkreetse patsiendi annustamisvajadusele olenevalt patsiendi kehakaalust (vt lõigud 4.2 ja 6.5).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

See ravimpreparaat sisaldab 100 mg dimetüülsulfoksiidi (DMSO) ml kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstedispersioon

Poolläbipaistev värvitu või kollakas rakudispersioon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ebvallo on näidustatud monoteraapiana retsidiveerunud või refraktaarse, Epsteini-Barri viiruse suhtes positiivse siirdamisjärgse lümfoproliferatiivse haigusega (EBV⁺ PTLD) täiskasvanud patsientide ning 2-aastaste ja vanemate laste raviks, kes on varem vähemalt ühel korral ravi saanud. Siiratud elundiga patsientide puhul hõlmab eelnev ravi ka keemiaravi, välja arvatud, kui keemiaravi on sobimatu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ebvallo tuleb manustada vähktõve ravikogemusega arsti järelevalve all kontrollitud keskkonnas, kus on olemas piisavad vahendid kõrvaltoimete, sealhulgas kiireloomulisi meetmeid vajavate kõrvaltoimete käsitlemiseks.

Annustamine

Ravi koosneb mitmest süsteannusest, mis sisaldavad eluvõimeliste T-rakkude dispersiooni ühes või mitmes viaalis.

Soovitav annus Ebvallo sisaldab 2×10^6 eluvõimelist T-rakku patsiendi kehakaalu kilogrammi kohta.

Annuse arvutamised

Patsiendi kaal (kg) \times sihtannus (2×10^6 eluvõimelist T-rakku / kg) = Manustatavate eluvõimeliste T-rakkude arv

Manustatavate eluvõimeliste T-rakkude arv \div Tegelik kontsentratsioon (eluvõimelist T-rakku / ml)* = Sulatatud rakudispersiooni vajalik kogumaht (ml)**

* Vt partii teabelehte ja karp, et saada teavet rakkude tegeliku kontsentratsiooni kohta viaalis.

** Sulatatud rakudispersiooni maht vajab lahjendamist, vt lõik 6.6.

Märkus. Eluvõimeliste T-rakkude kontsentratsioon, mis on märgitud partii teabelehel ja karbil, on tegelik kontsentratsioon igas viaalis. See võib erineda viaali sildil märgitud nominaalsest kontsentratsioonist, mida ei tohi kasutada annuse ettevalmistamise arvutustes. Iga viaal sisaldab 1 ml manustatavat mahtu.

Ravimpreparaati manustatakse mitme 35-päevase tsükli, mille ajal saab patsient Ebvallo 1., 8. ja 15. päeval, ning teda jälgitakse 35. päevani. Ravivastust hinnatakse ligikaudu 28. päeval.

Ravimpreparaadi manustamise tsüklite arv määratakse ravivastuse järgi, mis on näidatud tabelis 1. Kui täielikku või osalist ravivastust ei saada, võidakse patsiendid üle viia olemasolevast ravimivalikust valitud teise HLA-piiranguga Ebvallo partiile (kuni 4 erinevat piirangut).

Tabel 1. Ravi algoritm

Täheldatud ravivastus ^a	Tegevus
Täielik ravivastus (<i>Complete response</i> , CR)	Manustada veel üks Ebvallo tsükkel sama HLA piiranguga. Kui patsient saavutab 2 järjestikust CR-i (maksimaalne ravivastus), ei ole edasine ravi Ebvalloga soovitatav.
Osaline ravivastus (<i>Partial response</i> , PR)	Manustada veel üks Ebvallo tsükkel sama HLA piiranguga. Kui patsient saavutab 3 järjestikust PR-i (maksimaalne ravivastus), ei ole edasine ravi Ebvalloga soovitatav.
Stabiilne haigus (<i>Stable disease</i> , SD)	Manustada veel üks Ebvallo tsükkel sama HLA piiranguga. Kui järjekordne tsükkel annab ravivastuseks teist korda SD, tuleb manustada teistsuguse HLA piiranguga Ebvallo.
Progresseeruv haigus (<i>Progressive disease</i> , PD)	Manustada veel üks Ebvallo tsükkel teistsuguse HLA piiranguga.
Määramatu ravivastus (<i>Indeterminate response</i> , IR)	Manustada veel üks Ebvallo tsükkel sama HLA piiranguga. Kui järjekordne tsükkel annab ravivastuseks teist korda IR-i, tuleb manustada teistsuguse HLA piiranguga Ebvallo.

^a Täielik ravivastus tsükli lõpus ja seejärel osaline ravivastus või muu ravivastus mis tahes järgnevas tsükli loetakse progresseeruvaks haiguseks.

Jälgimine

Soovitav on jälgida elulisi näitajaid vahetult enne igat Ebvallo süstimist, 10 minuti jooksul pärast manustamise lõppu ja 1 tund pärast süstimise algust (vt lõik 4.4).

Vahelejäänud annus

Kui patsiendil jääb annus vahele, tuleb annus manustada niipea kui võimalik.

Erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine patsientidel vanuses ≥ 65 aastat ei ole vajalik (vt lõik 5.1). Ebvallo kasutamisel eakatel tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Maksa- ja neerukahjustus

Annuse kohandamine maksa- või neerukahjustusega patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Annustamine ja manustamine 2-aastastel ja vanematel lastel toimub samamoodi nagu täiskasvanud patsientidel.

Ebvallo ohutus ja efektiivsus alla 2 aasta vanustel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ebvallo on ainult intravenoosseks kasutamiseks.

Manustamine

- Ebvallot tuleb manustada pärast lahjendamist ühekordse intravenoosse annusena .
- Valmis ravimpreparaadiga süstal tuleb ühendada patsiendi intravenoosse kateetriga ja süstida 5 kuni 10 minuti jooksul.
- Kui Ebvallo on süstlast täielikult väljastatud, tuleb loputada intravenoosne voolik ≥ 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Ravimpreparaadi ettevalmistamise, sellega tahtmatu kokkupuute korral toimimise ja selle hävitamise üksikasjalikke juhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Tuleb kohaldada rakupõhiste kõrgtehnoloogiliste ravimite jälgitavuse nõudeid. Ravimpreparaadi jälgitavuse tagamiseks tuleb ravimi nime, partii numbrit ja ravitava patsiendi nime säilitada 30 aastat pärast ravimi kõlblikkusaja lõppu.

Kasvaja ägenemisreaktsioon (*Tumour flare reaction*, TFR)

TFR-i on ette tulnud Ebvallo kasutamisel, peamiselt esimeste päevade jooksul pärast ravi saamist. TFR ilmneb ägeda põletikulise reaktsioonina kasvaja paikmetel, mis võib kaasa tuua järsu ja valuliku kasvaja suuruse või haigusega seotud lümfisõlmede suurenemise. TFR võib sarnaneda haiguse progresseerumisele.

Patsientidel, kellel on enne ravi kõrge kasvajakooormus, on raske TFR-i oht. Sõltuvalt kasvaja või lümfadenopaatia asukohast võivad tüsistused (nt hingamisraskused ja kognitiivsed häired) tekkida

massiefektist, sh külgnevate anatoomiliste struktuuride kokkusurumine/sulgumine. Enne Eballo manustamist võib kaaluda valuvaigisteid, mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA-d) või lokaalset kiiritusravi nendel patsientidel, kelle kasvaja asukoht võib viia tüsistusteni. Patsiente tuleb hoolega jälgida TFR-i nähtude ja sümptomite suhtes, eriti esimese tsükli ajal.

Siirik-peremehe-vastu haigus (*Graft-versus-host disease, GvHD*)

Pärast ravi Eballoga on teatatud GvHD esinemisest. See võib olla seotud siirdamisjärgse lümfoproliferatiivse haiguse (*post-transplant lymphoproliferative disease PTLD*) immunosupressiivse ravi vähendamise või katkestamisega, mitte Eballo otsese toimega. Ravist Eballoga saadavat kasu tuleb kaaluda potentsiaalse GvHD riski suhtes. Patsiente tuleb jälgida GvHD nähtude ja sümptomite suhtes, nagu nahalööve, ebanormaalne maksaensüümide aktiivsus veres, kollatõbi, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja verine väljaheide.

Siirdatud elundi äratõukereaktsioon

Pärast ravi Eballoga on teatatud siirdatud elundi äratõukereaktsiooni esinemisest. Ravi Eballoga võib suurendada äratõukereaktsiooni ohtu siirdatud elundi saajatel. See võib olla seotud immunosupressiivsete ravimeetodite vähendamise või katkestamisega PTLD raviks, mitte Eballo otsese toimega. Enne ravi alustamist tuleb kaaluda ravist Eballoga saadavat kasu siirdatud elundi potentsiaalse äratõukereaktsiooni riski suhtes. Patsiente tuleb hoolega jälgida siirdatud elundi äratõukereaktsiooni nähtude ja sümptomite suhtes.

Siirdatud luuüdi äratõukereaktsioon

Humoraalsete või rakkude vahendatud immuunreaktsioonide tõttu esineb potentsiaalne siirdatud luuüdi äratõukereaktsiooni tekkimise risk. Kliinilistes uuringutes ei ole siirdatud luuüdi äratõukereaktsioone esinenud. Patsiente tuleb jälgida siirdatud luuüdi äratõukereaktsiooni nähtude ja sümptomite suhtes.

Tsütokiinide vabanemise sündroom (*Cytokine release syndrome, CRS*)

Pärast ravi Eballoga on teatatud CRS-i esinemisest. Patsiente tuleb jälgida CRS-i nähtude ja sümptomite suhtes, nagu palavik, külmavärinad, hüpotensioon ja hüpoksia. CRS-i diagnoosimiseks tuleb välistada süsteemse põletikulise reaktsiooni, sealhulgas infektsiooni, alternatiivsed põhjused. CRS-i tuleks käsitleda arsti äranägemisel, lähtudes patsiendi kliinilisest pildist.

Immuunefektorrakkudega seotud neurotoksilisuse sündroom (*Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS*)

Pärast ravi Eballoga on teatatud ICANS-i esinemisest. Patsiente tuleb jälgida ICANS-i nähtude ja sümptomite suhtes, nagu teadvuse langus, segasus, krambihood ja ajuturse. ICANS-i diagnoosimiseks tuleb välistada alternatiivsed põhjused.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Pärast Eballo süstimist on teatatud infusiooniga seotud reaktsioonide esinemisest, nagu palavik ja mittekardiaalne valu rindkeres. Patsiente tuleb jälgida vähemalt 1 tund pärast ravi infusiooniga seotud reaktsioonide nähtude ja sümptomite suhtes.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Tõsised ülitundlikkusreaktsioonid, sh anafülaksia, võivad esineda Eballos sisalduva dimetüülsulfoksiidi (DMSO) tõttu.

Nakkusetekitajate edasikandumine

Ebvallot saadakse inimdoonori vererakkudest. Doonoreid skriinitakse ja nad peavad olulisemate nakkushaiguste tekitajate ja haiguste, sealhulgas HBV, HCV ja HIV suhtes negatiivsed olema. Kuigi tabelekleutseeli partiid testitakse steriilsuse, mükoplasma ja juhuslike haigustekitajate suhtes, on siiski olemas nakkusetekitajate edasikandumise oht.

Mõned tabelekleutseeli partiid on valmistatud doonorite verest, kes on tsütomegaloviiruse (CMV) suhtes positiivsed. Kõiki partiid testitakse juhuslike nakkusetekitajate, sealhulgas CMV suhtes. Kliinilise arenduse käigus manustati CMV-negatiivsetele patsientidele CMV-positiivsetelt doonoritelt saadud tabelekleutseeli partiid, kui CMV-seronegatiivselt doonorilt saadud sobiv partii polnud saadaval. Selles alampopulatsioonis serokonversioone ei täheldatud.

Ebvallot manustavad tervishoiutöötajad peavad seetõttu jälgima patsiente pärast ravi infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning vajadusel ravima.

Vere, elundite, kudede ja rakkude annetamine

Ebvalloga ravitud patsiendid ei tohi annetada verd, elundeid, kudesid ega rakke siirdamiseks.

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt naatriumivaba.

Eakad

Eakate kohta on saadaval ainult piiratud andmed. Saadaval olevate andmete põhjal võib eakatel (≥ 65 aasta vanused) olla suurem risk tõsiste haiglaravi / pikaajalist haiglaravi vajavate kõrvaltoimete, psühhiaatriliste häirete, vaskulaarsete häirete ning infektsioonide ja infestatsioonide tekkimiseks. Ebvallo kasutamisel eakatel tuleb olla ettevaatlik.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Immunosupressiivsed ja tsütotoksilised ravimeetodid

Teatud samaaegselt või hiljuti manustatud ravimid, sealhulgas keemiaravi (süsteemne või intratekaalne), T-raku vastastel antikehadel põhinevad ravid, kehaväline fotoferees või brentuksimabvedotiin, võivad mõjutada Ebvallo efektiivsust. Ebvallot võib manustada alles pärast selliste ainete piisavat väljutusperioodi.

Kroonilist kortikosteroidravi saavatel patsientidel tuleb nende ravimite annust vähendada nii palju, kui see on kliiniliselt ohutu ja sobiv. Prednisooni või samaväärse ravimi ööpäevane annus ei tohi ületada 1 mg/kg. Ebvallo kasutamist ei ole hinnatud patsientidel, kes saavad prednisooni või samaväärse kortikosteroidi annust üle 1 mg/kg ööpäevas.

Kliinilistes uuringutes said patsiendid tsüklosporiini, takroliimust, siroliimust ja teisi immunosupressiivseid ravimeid väikseimas annuses, mida peeti kliiniliselt ohutuks ja sobivaks.

CD20 vastased antikehad

Kuna *in vitro* iseloomustavad andmed näitasid tabelekleutseelil CD20 ekspressiooni puudumist, ei eeldata, et ravi CD20-vastase antikehaga mõjutaks tabelekleutseeli aktiivsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Tabelekleutseeli kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomadel ei ole reproduktiiv- ja arengutoksilisuse uuringuid tabelekleutseeliga läbi viidud. Ei ole teada, kas tabelekleutseel võib rasedale manustamisel lootele edasi kanduda või põhjustada lootekahjustusi. Ebvallo ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Rasedaid tuleb teavitada võimalikest ohtudest lootele.

Puuduvad piisavad andmed kokkupuute kohta, et anda soovitusi rasestumisvastase vahendi kasutamise kestuse kohta pärast ravi Ebvalloga.

Imetamine

Ei ole teada, kas tabelekleutseel eritub rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Imetavaid naisi tuleb teavitada võimalikest ohtudest imetatavale lapsele. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mitte alustamine tabelekleutseeliga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed tabelekleutseeli mõju kohta fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ebvallo mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, nt pearinglus, väsimus (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid palavik (31,1%), kõhulahtisus (26,2%), väsimus (23,3%), iiveldus (18,4%), aneemia (16,5%), söögiisu vähenemine (15,5%), hüponatreemia (15,5%), kõhuvalu (14,6%), neutrofiilide arvu langus (14,6%), vere valgeliblede arvu langus (14,6%), aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (13,6%), kõhukinnisus (12,6%),alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine (11,7%), vere aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine (11,7%), hüpoksia (11,7%), dehüdratsioon (10,7%), hüpotensioon (10,7%), ninakinnisus (10,7%) ja lööve (10,7%). Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid kasvaja ägenemisreaktsioon (1%) ja siirik-peremehe-vastu haigus (4,9%).

Kõrvaltoimete tabel

Ohutusandmebaas koosneb 340 patsiendi andmetest (EBV⁺ PTLD ja teised EBV-ga seotud haigused) kliinilistest uuringutest, laiendatud juurdepääsu uuringuplaanist ja eriloaga kasutamise taotlustest. Kõrvaltoimete esinemissagedus arvutati 103 patsiendil uuringust ALLELE ja uuringust EBV-CTL-201, mille kohta koguti kõik nähud (tõsised ja mittetõsised). Ülejäänud kliinilises arendusprogrammis koguti ainult tõsised nähud. Kliinilistes uuringutes teatatud kõrvaltoimed on toodud allpool tabelis 2. Need reaktsioonid on esitatud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Sagedused on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1\ 000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$).

Tabel 2. Ebvallo kasutamisel tuvastatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon Nahainfektsioon	Sage Sage
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Kasvajavalu Kasvaja ägenemisreaktsioon	Sage Sage
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia Febriilne neutropeenia	Väga sage Sage
Immuunsüsteemi häired	Siirik-peremehe-vastu haigus ^a	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu vähenemine Hüponatreemia Dehüdratsioon Hüpomagneseemia Hüpokaleemia Hüpokaltseemia	Väga sage Väga sage Väga sage Sage Sage Sage
Psühhiaatrilised häired	Segaduses olek Delirium Desorientatsioon	Sage Sage Sage
Närvistüsteemi häired	Pearinglus Peavalu Teadvuse langus Unisus Perifeerne sensoorne neuropaatia	Sage Sage Sage Sage Sage
Südame häired	Tahhükardia	Sage
Vaskulaarsed häired	Hüpotensioon Kuumahood Tsüanoos	Väga sage Sage Sage
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Hüpoksia Ninakinnisus Vilistav hingamine Pneumoniit Ülemiste hingamisteede kõhasündroom Kopsu hemorraagia	Väga sage Väga sage Sage Sage Sage Sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus Iiveldus Kõhuvalu ^b Kõhukinnisus Koliit Pingetunne kõhus Kõhupuhitus Düskeesia	Väga sage Väga sage Väga sage Väga sage Sage Sage Sage Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve ^c Sügelus Naha haavand Naha hüpopigmentatsioon	Väga sage Sage Sage Sage
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Lihasnõrkus Liigesevalu Seljavalu Müalgia Artriit Liigesejäikus Pehmete kudede nekroos	Sage Sage Sage Sage Sage Sage Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Palavik Väsimus Külmavärinad Valu rinnus ^d Valu Paikne turse Üldine füüsilise tervise halvenemine	Väga sage Väga sage Sage Sage Sage Sage Sage
Uuringud	Vähenenud neutrofiilide arv Vähenenud vere valgeliblede arv	Väga sage Väga sage

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime	Sagedus
	Aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage
	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Väga sage
	Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	Väga sage
	Vähenenud lümfotsüütide arv	Sage
	Suurenenud vere kreatiniinisaldus	Sage
	Laktaatdehüdrgenaasi aktiivsuse suurenemine veres	Sage
	Vähenenud trombotsüütide arv	Sage
	Vähenenud vere fibrinogeenisisaldus	Sage
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Operatsioonijärgne turse	Sage

^a Siirik-peremehe-vastu haigus (GvHD) hõlmab GvHD-d seedetraktis, GvHD-d maksas, makulopapulooset löövet (naha GvHD)

^b Kõhuvalu hõlmab kõhuvalu, ebamugavustunnet kõhus, valu alakõhus

^c Lööve hõlmab löövet, erütematooset löövet, makulopapulooset löövet, pustulooset löövet

^d Valu rinnus tähendab lihas-skeleti valu rinnus, mittekaardiaalset valu rinnus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kasvaja ägenemisreaktsioon

Kasvaja ägenemisreaktsioon tekkis 1 patsiendil (1%). See oli 3. astme näht ja patsient paranes. Näht tekkis annustamispäeval ja kestis 60 päeva.

Siirik-peremehe-vastu haigus

Siirik-peremehe-vastu haigust esines 5 (4,9%) patsiendil. Kahel (40%) patsiendil oli 1. astme, 1 patsiendil (20%) 2. astme, 1 patsiendil (20%) 3. astme ja 1 (20%) patsiendil 4. astme näht. Surmaga lõppenud juhte ei esinenud. Neli (80%) patsienti paranes siirik-peremehe-vastu haigusest. Mediaanne aeg tekkimiseni oli 42 päeva (vahemik: 8 kuni 44 päeva). Mediaanne kestus oli 35 päeva (vahemik: 7 kuni 133 päeva).

Immunogeensus

Ebvalloga ravimisega võib kaasneda immunogeensus. Praegu puudub teave selle kohta, et potentsiaalne immunogeensus Ebvallo suhtes mõjutaks ohutust või efektiivsust.

Lapsed

Laste kohta on piiratud andmed (vt lõik 5.1). 8 patsienti olid ≥ 2 kuni < 6 aasta vanused, 16 patsienti ≥ 6 kuni < 12 aasta vanused, 17 patsienti ≥ 12 kuni < 18 aasta vanused. Kõrvaltoimete esinemissagedus, tüüp ja raskusaste lastel olid sarnased täiskasvanute andmetega.

Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemist, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse suurenemist ja osteomüeliiti esines tõsise kõrvaltoimena ainult lastel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ebvallo üleannustamise kohta andmed puuduvad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: ei ole veel omistatud, ATC-kood: ei ole veel omistatud

Toimemehhanism

Ebvallo on allogeenseid EBV-spetsiifilisi T-rakke sisaldav immunoteraapia, mis on suunatud hävitama EBV-ga nakatunud rakke HLA-ga piiratud viisil. Ebvallo toimemehhanism on samaväärne doonorite endogeensete T-rakkudega, kellelt ravim saadakse. Ebvallo iga klonalse populatsiooni T-raku retseptor tunneb ära EBV peptiidi, mis on sihtmärkrakkude pinnal kompleksis spetsiifilise HLA molekuliga (piirav HLA alleel) ja mis võimaldab ravimil EBV-ga nakatunud rakkude vastu tsütotoksilist toimet avaldada..

Farmakodünaamilised toimed

Mitme kliinilise uuringu käigus ei täheldatud pärast Ebvallo manustamist olulist muutust süsteemsete tsütokiinide IL-1 β , IL-2, IL-6 ja TNF α tasemetes võrreldes ravieelsega.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

ALLELE on käimasolev mitmekeskuseline, avatud ühe rühmaga III faasi uuring, milles osaleb 43 täiskasvanut ja last, kellel on EBV⁺ PTLD pärast elundi (*solid organ transplant*, SOT) või vereloomerakkude siirdamist (*haematopoietic cell transplant*, HCT) pärast eelneva ravi ebaõnnestumist. Patsiendid määrati eelnevalt määratletud kohortidesse nende siiriku tüübi ja EBV⁺ PTLD varasema ravi ebaõnnestumise järgi. SOT (elundi siirdamine) kohorti (29 patsienti) kuulusid siirdatud elundiga patsiendid, kellel oli monoterapia rituksimabiga ebaõnnestunud (13 patsienti), ja siirdatud elundiga patsiendid, kellel oli ravi rituksimabi pluss keemiaraviga ebaõnnestunud (SOT-R+C, 16 patsienti). HCT (vereloomerakkude siirdamine) kohorti (14 patsienti) kuulusid vereloomerakkude siirdamisega patsiendid, kellel oli ravi rituksimabiga ebaõnnestunud. Tingimustele vastavatele patsientidele oli eelnevalt tehtud vereloomerakkude või elundi (neeru, maksa, südame, kopsu, kõhunäärme, peensoole või mitme elundi) siirdamine, neil oli biopsiaga tõestatud EBV⁺ PTLD diagnoos radiograafiliselt mõõdetava haigusega ning rituksimabi monoterapia või rituksimabi pluss mis tahes samaaegse või järjestikku manustatud keemiaravi ebaõnnestumine EBV⁺ PTLD raviks. Enim manustatud keemiaravi kombinatsioon oli tsüklofosfamiid, doksorubitsiinvesinikkloriid, vinkristiinsulfaat ja prednisoon. Välja jäeti patsiendid, kellel on ≥ 2 . astme siirik-peremehe-vastu haigus (GvHD), aktiivne kesknärvisüsteemi (KNS) PTLD, Burkitti lümfoom, klassikaline Hodgkini lümfoom või mis tahes T-rakuline lümfoom. Patsiendid said standardset profülaktilist viirusvastast ravi kuni 30. päevani pärast viimast Ebvallo annust. Tabelis 3 on kokkuvõtlikult esitatud näidustatud kohortide SOT-R+C ja HCT demograafilised andmed ja algtaseme näitajad.

Tabel 3. Kokkuvõte ALLELE demograafilistest andmetest ja algtaseme näitajatest kohortides SOT-R+C ja HCT

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^{a,b}	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Pärast rituksimabi ja keemiaravi (N = 16)	Pärast rituksimabi (N = 14)
Vanus		
Mediaanvanus (min, max)	39,2 (16,7; 81,5)	51,9 (3,2; 73,2)
Mehi, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
ECOG skoor (vanus ≥ 16)^c		
patsiente vanuserühmas	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Puudub	1 (6,3)	0

	Ebvallo SOT EBV ⁺ PTLD ^{a,b}	Ebvallo HCT EBV ⁺ PTLD ^a
	Pärast rituksimabi ja keemiaravi (N = 16)	Pärast rituksimabi (N = 14)
Lansky skoor (vanus < 16)^c		
patsiente vanuserühmas	0	1
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
Kõrgenenud LDH (vanus ≥ 16), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
PTLD-ga kohandatud prognostiline indeks^d (vanus ≥ 16), n (%)		
Madala riskiga	1 (6,3)	1 (7,7)
Keskmise riskiga	6 (37,5)	6 (46,2)
Kõrge riskiga	8 (50,0)	6 (46,2)
Teadmata	1 (6,3)	0
PTLD morfoloogia/histoloogia n (%)		
DLBCL	10 (62,5)	10 (71,4)
Muu ^e	4 (25,0)	3 (21,4)
Plasmablastne lümfoom	2 (12,5)	1 (7,1)
Ekstranodaalne haigus	13 (81,3)	9 (64,3)
Eelnevad ravid		
Varasemate süsteemsete ravide mediaanarv (min, max)	2,0 (1; 5)	1,0 (1; 4)
Rituksimabi monoteeraapia, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Rituksimabi monoteeraapia esimese valikuna, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Keemiaravi sisaldav raviskeem ^f , n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DLBCL = difuusne B-suur-rakk lümfoom (*diffuse large B-cell lymphoma*), EBV⁺ PTLD = Epstein-Barri viiruse suhtes positiivne siirdamisjärgne lümfo proliferatiivne haigus (*Epstein-Barr virus positive post-transplant lymphoproliferative disease*), ECOG = Ida Onkoloogiaalane Koostöörühm (Eastern Cooperative Oncology Group), HCT = vereloome rakkude siirdamine (*haematopoietic cell transplant*), LDH = laktaatdehüdrogenaas, max = maksimaalne, min = minimaalne, SOT = soliid elundi siirdamine (*solid organ transplant*); SOT-R+C = siirdatud elundiga patsiendid, kellel oli ravi rituksimabi plus keemiaraviga ebaõnnestunud (*SOT patients who had failed rituximab plus chemotherapy*).

^a Patsiendid said vähemalt ühe annuse Ebvallot.

^b SOT tüübid on neer, süda, maks, kops, kõhunääre, soolestik ja multivistseraalne.

^c ECOG ja Lansky skooride protsendid põhinevad vastava vanuserühma patsientide arvil.

^d PTLD-ga patsientide haiguseriski hinnati algtasemel PTLD-ga kohandatud prognostilise indeksi abil (põhineb vanusel, ECOG skooril ja seerumi LDH sisaldusel).

^e Morfoloogiad, mis ei olnud selgelt DLBCL või plasmablastne lümfoom, liigitati kategooriasse „Muu“ ja need olid kooskõlas PTLD-ga.

^f Keemiaraviskeeme oleks saanud ka kombineerida rituksimabi või muu immunoterapeutilise ainega.

Peamine efektiivsuse tulemusnäitaja oli objektiivse ravivastuse esinemissagedus (*objective response rate*, ORR) sõltumatu onkoloogilise ravivastuse (*independent oncologic response adjudication*, IORA) hindamise põhjal, kasutades Lugano klassifikatsiooni kriteeriume koos lümfoomi ravivastuse immunomoduleerivale ravile muudetud kriteeriumidele (LYRIC).

ORR saadi Ebvallo manustamise järgselt kuni kahe eri HLA piiranguga (üks piirangu muutmine). Ebvallo valitakse igale patsiendile olemasoleva ravimivaru hulgast sobiva HLA piirangu järgi. Raviplaan koosnes Ebvallo manustamisest intravenoosse süstimise teel 2×10^6 elujõulist T-rakku / kg 1., 8. ja 15. päeval ning jälgimisest 35. päevani, mille jooksul hinnati ravivastust ligikaudu 28. päeval. Ebvallo manustamise tsüklite arv määrati ravivastuse järgi, mis on näidatud tabelis 1 (vt lõik 4.2). 17 (39,5%) patsienti vajas ravi Ebvallo partiiga, millel oli teine HLA piirang (piirangu muutmine). Neist 17 patsiendist 15 läbisid ühe piirangu muutmise, 2 läbisid 2 piirangu muutmist ja 5 (29,4%) patsienti saavutasid esimese ravivastuse pärast esimest piirangu muutmist. Tabelis 4 on esitatud kokkuvõtte efektiivsusalaalastest tulemustest näidustatud kohortidel SOT-R+C ja HCT.

Tabel 4. Kokkuvõte ALLELE uuringu efektiivsusalaalastest tulemustest

	Ebvallo SOT EBV ⁺ PTLD ^a	Ebvallo HCT EBV ⁺ PTLD ^a
	Pärast rituksimabi ja keemiaravi (N = 16)	Pärast rituksimabi (N = 14)
Objektiivse ravivastuse esinemissagedus^{b, c}, n (%)	9 (56,3)	7 (50,0)
95% CI	29,9; 80,2	23,0; 77,0
Parim üldine ravivastus^c, n (%)		
Täielik ravivastus	5 (31,3)	6 (42,9)
Osaline ravivastus	4 (25,0)	1 (7,1)
Stabiilne haigus	0	3 (21,4)
Progresseeruv haigus	4 (25,0)	2 (14,3)
Mittehinnatav	3 (18,8)	2 (14,3)
Aeg ravivastuseni^c (esmane täielik või osaline ravivastus)		
Mediaanne (min, max) aeg ravivastuseni, kuudes	1,1 (0,7; 4,1)	1,0 (1,0; 4,7)
Ravivastuse kestus^c		
Mediaanne (min, max) ravivastuse järelkontroll, kuudes	2,3 (0,8; 15,2)	15,9 (1,3; 23,3)
Mediaanne DOR, kuudes (95% CI)	15,2 (0,8; 15,2)	23,0 (15,9; NE)
Püsiva ravivastusega patsiendid (DOR > 6 kuud), n	4	6
Täieliku ravivastuse mediaankestus, kuudes (95% CI)	14,1 (6,8; NE)	23,0 (15,9; NE)

CI = usaldusvahemik, DOR = ravivastuse kestus (*duration of response*), EBV⁺ PTLD = Epstein-Barr viiruse suhtes positiivne siirdamisjärgne lümfoproliferatiivne haigus, HCT = vereloomerakkude siirdamine, KM = Kaplani-Meieri, max = maksimaalne, min = minimaalne, NE = mittehinnatav (*not estimable*), SOT = soliidelundi siirdamine; SOT-R+C = siirdatud soliidelundiga patsiendid, kellel oli ravi rituksimabi pluss keemiaraviga ebaõnnestunud.

^a Patsiendid said vähemalt ühe annuse Ebvallot.

^b Objektiivse ravivastuse esinemissagedus oli patsientide osakaal, kes saavutasid (täieliku või osalise) ravivastuse.

^c Ravivastus sõltumatu onkoloogilise ravivastuse hindamise (IORA) kohaselt.

Eriühmad

Eakad

Piiratud andmete põhjal ei täheldatud üldiseid erinevusi ohutuses ega efektiivsuses ≥ 65 -aastaste ja nooremate patsientide võrdluses. 17 patsienti olid ≥ 65 kuni < 75 aasta vanused, 3 patsienti olid ≥ 75 kuni < 85 aasta vanused ning vanuses ≥ 85 aastat ei olnud ükski patsient.

Lapsed

Ebvalloga raviti 2-aastaseid või vanemaid EBV⁺ PTLD-ga lapsi. Kaheksa patsienti olid vanuses ≥ 2 kuni < 6 aastat, 16 patsienti olid vanuses ≥ 6 kuni < 12 aastat, 17 patsienti olid vanuses ≥ 12 kuni < 18 aastat. Piiratud andmete põhjal ei erinenud efektiivsus- ja ohutusalaalased tulemused lastel täiskasvanute omadest.

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Ebvalloga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta Epstein-Barr viirusega seotud siirdamisjärgse lümfoproliferatiivse haiguse ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast Ebvallo manustamist suurenevad vereringes EBV vastu suunatud tsütotoksilised T-lümfotsüüdid keskmiselt 1,33-kordselt algtasemest maksimaalse suurenemiseni. Ravile allujate seas on täheldatud 1,74-kordset mediaanset suurenemist, samas mitte-allujate seas on täheldatud 0,67-kordset mediaanset vähenemist. Selle suurenemise täpne aeg varieerub suuresti sõltuvalt patsiendist, kuid maksimaalne suurenemine on vastavuses ravivastusega Ebvallole.

Ebvallo on *ex vivo* paljundatud T-rakkudest toode, mida ei ole geneetiliselt muundatud. Seetõttu on ravimi olemus ja kasutusotstarve sellised, et tavapärased imendumise, jaotumise, metabolismi ja eritumise uuringuid ei kohaldata.

Erirühmad

Neeru- ja maksakahjustus

Tabelekleutseeli ohutust ja efektiivsust raske neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Kuid neeru- või maksakahjustuse mõju tabletkleutseeli farmakokineetikale loetakse väga ebatõenäoliseks.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ebvallo koosneb inimese T-rakkudest, mida ei ole geneetiliselt muundatud, mistõttu *in vitro* analüüside ja uuringutega *ex vivo* või *in vivo* mudelites ei saa täpselt määrata ega prognoosida selle toote toksikoloogilisi omadusi inimestel. Seetõttu ei ole tavapäraseid toksikoloogia, kantserogeensuse, genotoksilisuse, mutageensuse ja reproduktiivtoksilisuse uuringuid Ebvalloga läbi viidud.

EBV⁺ PTLD immuunpuudulikkusega loomudelitega läbi viidud uuringud ei näidanud ilmseid toksilisuse märke (nt aktiivsuse vähenemine või kaalulangus) seoses ühekordse Ebvallo annusega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dimetüülsulfoksiid
Inimvere albumiin
Fosfaatpuhverdatud soolalahus

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimit teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat säilitamisel vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril ≤ -150 °C. Ravimipartii tootmiskuupäeva (MFD) ei ole viaalil märgitud. Kõlblikkusaeg on märgitud partii teabelehele ja karbile.

Ravim tuleb sulatada ja lahjendada 1 tunni jooksul pärast sulatamise algust. Manustamine tuleb lõpetada 3 tunni jooksul pärast sulatamise algust (vt lõik 6.6).

Hoida pärast sulatamise ja lahjendamise lõppu temperatuuril 15 °C kuni 25 °C. Hoida ravim valguse eest kaitstult. Mitte uuesti külmutada. Mitte kiiritada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Ebvallo karp tuleb säilitada vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril ≤ -150 °C kuni vahetult enne manustamiseks ettevalmistamist. Kaasasolev vedela lämmastikuauru transpordikast suudab hoida sobivat temperatuuri transpordikasti sulgemisest kuni kavandatud annustamiseni. Temperatuure tuleb pidevalt jälgida. Lubatud on kolm temperatuuri kõikumist kuni -80 °C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi sulatamist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ebvallo on saadaval tsüklo-olefiinkopolümeerist, punnkorgiga 2 ml viaalides termoplastsest elastomeerist sulguriga, mis sisaldavad 1 ml rakudispersiooni manustatavat mahtu.

Karp sisaldab erineval arvul viaale (1 kuni 6 viaali) olenevalt konkreetsele patsiendile vajalikust annusest.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ettevaatusabinõud enne ravimi käsitlemist või manustamist

Ravimpreparaat sisaldab inimese vererakke. Ebvallo käsitsevad tervishoiuspetsialistid peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja prille), et vältida nakkushaiguste võimalikku edasikandumist.

Ettevalmistus enne manustamist

Patsiendi isik peab vastama patsiendi identifikaatoritele (PFPIN ja asutusesisene patsiendi ID), mis on kaasasoleval Ebvallo partii teabelehel ja karbil. Tuleb läbi viia ravimi ja patsiendi vastavuse kontroll veendumaks, et teave partii teabelehel ühtib teabega, mis on 1) karbil (sama PFPIN ja FDP number) ja 2) viaali sildil (sama partii number ja doonori ID). Ärge valmistage ette ega manustage Ebvallo, kui patsiendi isiku tuvastamine või ravimi ja patsiendi vastavusse viimine ei õnnestu. Enne sulatamist veenduge, et vajaliku annuse arvutused on tehtud (vt lõik 4.2), kõik annuse ettevalmistamiseks vajalikud materjalid on saadaval ja patsient on asutuses ning teda on kliiniliselt hinnatud.

Annuse ettevalmistamiseks vajalikud materjalid

- Steriilsed süstlad.
 - Annustamissüstal (valige sellise suurusega süstal, kuhu mahub vajalik lahjendi [vt „Lahjendi ettevalmistamine“] ja rakudispersiooni maht)
 - Ravimi väljatõmbamise süstal [valige sellise suurusega süstal, millega saab õigesti mõõta ja kuhu mahub arvutatud maht vajalikku rakudispersiooni (vt lõik 4.2)]
- Lahjendi (steriilne mittepürogeenne mitme elektrolüüdiga süstelahus, 1. tüüpi, pH 7,4)
- Aseptilised seadmed ravimi ülekandmiseks (18 G filtrita süstlanõelad, Luer-Locki adapter, Luer-Locki kork)

Lahjendi ettevalmistamine

- Valige sobiv lahjendi maht (30 ml patsiendile kehakaaluga ≤ 40 kg, 50 ml patsiendile kehakaaluga > 40 kg).
- Tõmmake annustamissüstlasse aseptiliselt valitud maht lahjendit.

Sulatamine

- Ebvallo sulatamist võib alustada, kui patsient on asutuses ja kliiniliselt hinnatud.
- Eemaldage karp temperatuuril ≤ -150 °C aurufaasis vedelast lämmastikust.
- Külmunud Ebvallo viaal(id) tuleb asetada saastumise eest kaitsmiseks sulatamise ajaks steriilsesse kotti ja sulatada püstises asendis 37 °C veevannis või kuivsulatuskambris.

- Märkige üles sulatamise algusaeg. Ravimi sulamise ajal keerutage ravimi viaali/viaale ettevaatlikult, kuni need on silmnähtavalt täielikult sulanud (ligikaudu 2,5 kuni 15 minutit). Ravim tuleb sulatusseadmest eemaldada kohe pärast sulatamise lõppu.
- Annuse ettevalmistamine tuleb lõpetada 1 tunni jooksul pärast sulatamise algust.
- Sulatatud või ettevalmistatud ravimit ei tohi uuesti külmutada. Mitte kiiritada.

Lahjendamine ja annuse ettevalmistamine

- Pöörake ettevaatlikult viaali/viaale, kuni rakudispersioon on segunenud.
- Tõmmake aseptiliselt vajalik rakudispersiooni maht kaasasoleva(te)st ravimi viaali(de)st 18-mõõtmelise filtreerimata nõela abil ravimi väljatõmbamise süstlasse (vt lõik 4.2).
- Kandke rakudispersioon aseptiliselt ravimi väljatõmbamissüstlast annustamissüstlasse (mis eelnevalt täideti lahjendiga). Veenduge, et kogu sisu oleks ravimi väljatõmbamise süstlast üle kantud.
- Kontrollige lahjendatud Ebvallot annustamissüstlas: rakudispersioon peab olema poolläbipaistev hägune lahus. Nähtavate tükkide ilmumisel segage lahust ettevaatlikult edasi. Väikesed rakumaterjali tükid peaksid õrnalt segades laiali hajuma.
- Hoidke Ebvallot annuse ettevalmistamise ja manustamise ajal temperatuuril 15 °C kuni 25 °C. Annuse ettevalmistamine tuleb lõpetada 1 tunni jooksul pärast sulatamise algust. Manustamine tuleb lõpetada 3 tunni jooksul pärast sulatamise algust.

Tahtmatu kokkupuute korral rakendatavad meetmed

Tahtmatu kokkupuute korral tuleb järgida kohalike inimpäritolu materjalide käitlemise juhiseid, mis võivad sisaldada saastunud naha pesemist ja saastunud riiete eemaldamist. Tööpinnad ja materjalid, mis võisid Ebvalloga kokku puutuda, tuleb desinfitseerida sobiva desinfitseerimisvahendiga.

Ettevaatusabinõud ravimi kõrvaldamisel

Kasutamata ravimit ja kõiki materjale, mis on Ebvalloga kokku puutunud (tahked ja vedelad jätmed), tuleb käsitseda ja kõrvaldada kui potentsiaalselt nakkusohtlikke jätmeid kooskõlas kohalike inimtekkeliste materjalide käitlemise juhistega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1700/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16. detsember 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUS ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav ravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

E. ERIKOHUSTUS ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Tabelekleutseeli ohutuse ja efektiivsuse piisava jälgimise tagamiseks Epstein-Barri viiruse suhtes positiivse siirdamisjärgse lümfoproliferatiivse haigusega patsientidel esitab müügiloa hoidja üks kord aastas võimalikke uusi andmeid tabelekleutseeli ohutuse ja efektiivsuse kohta.	Üks kord aastas (uuesti läbivaatamisega)
Müügiloa saamise järgne mittesekkuv ohutusuring: müügiloa saamise järgne vaatlus-ohutusuring tabelekleutseeli ohutuse ja efektiivsuse kirjeldamiseks Epstein-Barri viiruse suhtes positiivse siirdamisjärgse lümfoproliferatiivse haigusega patsientidel Euroopas reaalsetes tingimustes.	Uuringuplaani hindamine: 3 kuu jooksul pärast müügiloa saamist Uuringu edenemisaruanded: Üks kord aastas (uuesti läbivaatamisega igal aastal)
Tabelekleutseeli pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse edasiseks iseloomustamiseks Epstein-Barri viiruse suhtes positiivse siirdamisjärgse lümfoproliferatiivse haigusega patsientidel esitab müügiloa hoidja käimasoleva uuringu ATA129-EBV-302 lõplikud tulemused: mitmekeskuseline avatud III faasi uuring tabelekleutseeli kasutamise kohta elundi või allogeensete vereloome tüvirakkude siirdamise korral Epstein-Barri viiruse suhtes positiivse siirdamisjärgse lümfoproliferatiivse haigusega uuringus osalejatel pärast ravi ebaõnnestumist rituksimabiga või rituksimabi ja keemiaraviga.	Vahearuaranded: uuesti läbivaatamisega igal aastal Kliinilise uuringu lõpparuanne: detsember 2027

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ rakku/ml süstedispersioon
tabelekleutseel (EBV-spetsiifilised eluvõimelised T-rakud)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Allogeenne Epstein-Barri viiruse (EBV) spetsiifilisi T-rakke sisaldav immunoteraapia ravim. Üks viaal sisaldab 1 ml manustatavat mahtu kontsentratsioonil $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ eluvõimelist T-rakku/ml süstedispersiooni kohta.
See ravimpreparaat sisaldab inimrakke.

3. ABIAINED

Abiained: dimetüülsulfoksiid, inimvere albumiin, fosfaatpuhverdatud soolalahus. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstedispersioon

Karp sisaldab ühte annust (1 kuni 6 viaali) olenevalt konkreetse patsiendi vajalikust annusest. Üks viaal sisaldab 1 ml manustatavat mahtu.
Patsiendi annuse arvutamist vt tegeliku kontsentratsiooni ja partii teabelehe järgi.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ärge sulatage viaali/viaale enne, kui patsient on asutuses ja ootab annustamist.

Enne sulatamist veenduge järgmises.

1. Patsiendi identifikaatorid ning ravimi ja patsiendi vastavus on kinnitatud
2. Annuse arvutused on tehtud
3. Vajalikud materjalid on saadaval
4. Patsient on annustamiseks valmis

Intravenoosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril ≤ -150 °C kuni vahetult enne manustamiseks ettevalmistamist. Mitte uuesti külmutada.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

See ravimpreparaat sisaldab inimese vererakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele inimtekkeliste materjalide jäätmete käitlemise juhistele.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1700/001

13. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID

PFPIN:
Asutusesisene patsiendi ID:
Partii nr:
FDP number:
Viaalide arv:
Tegelik kontsentratsioon: $X.X \times 10^7$ eluvõimelist T-rakku / ml
Doonori ID:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Ei kohaldata.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

Ei kohaldata.

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7.3 \times 10^7$ rakku/ml süstedispersioon
tabelekleutseel (EBV-spetsiifilised eluvõimelised T-rakud)
Intravenoosne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER, ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID

Partii nr: XXXXXXXXXXXX
Doonori ID XXXX-XXXX-X

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

MFD
allogeenne

**IGAS PATSIENDILE SAADETUD SAADETISES SISALDUVAL PARTII TEABELEHEL
PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ rakku/ml süstedispersioon
tabelekleutseel (EBV-spetsiifilised eluvõimelised T-rakud)

2. TOIMEAINE SISALDUS

Allogeenne Epstein-Barri viiruse (EBV) spetsiifilisi T-rakke sisaldav immunoteraapia ravim. Üks
viaal sisaldab 1 ml manustatavat mahtu kontsentratsioonil $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ eluvõimelist
T-rakku/ml süstedispersiooni kohta.
See ravimpreparaat sisaldab inimrakke.

Patsiendi annuse arvutamiseks tuleb kasutada alltoodud tegelikku kontsentratsiooni.

**3. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JA RAVIMPREPARAADI ANNUSE
JÄRGI**

PATSIENDI ANNUSE ARVUTAMINE

Kasutatava lahjendi kogus (ml) _____

Patsiendi kaal (kg) _____

× sihtannus (2×10^6 eluvõimelist T-rakku / kg) =

Manustatavate eluvõimeliste T-rakkude arv _____

÷

Tegelik kontsentratsioon (eluvõimelist T-rakku / ml) _____

=

Sulatatud rakudispersiooni vajalik kogumaht (ml) _____

4. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ärge sulatage viaali/viaale enne, kui patsient on asutuses ja ootab annustamist.

Enne sulatamist veenduge järgmises.

1. Patsiendi identifikaatorid ning ravimi ja patsiendi vastavus on kinnitatud

2. Annuse arvutused on tehtud

3. Vajalikud materjalid on saadaval

4. Patsient on annustamiseks valmis

Intravenosseks kasutamiseks pärast lahjendamist.

5. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Säilitage see dokument ja hoidke see Ebvallo manustamiseks ettevalmistamise ajal saadaval.

6. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Säilitada külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril ≤ -150 °C kuni vahetult enne manustamiseks ettevalmistamist. Mitte uuesti külmutada.

Transpordi turvalisust ja ravimi kvaliteeti transpordi ajal jälgitakse transpordi- ja saatmisteenu pakkujate kaudu. Annuse ettevalmistamise ajal tuleb veenduda, et ravimit on hoiustatud temperatuuril ≤ -150 °C. Lisaks tuleb ravim patsiendiga vastavusse viia, kontrollides sellel dokumendil olevat teavet ja teavet, mis on 1) karbil (sama PFPIN ja FDP number) ja 2) viaali sildil (sama partii number ja doonori ID).

7. KÕLBLIKKUSAEG JA MUU PARTII-SPETSIIFILINE TEAVE

TEAVE TARNITUD PARTII KOHTA

Selles saadetises on järgmine toodetud partii:

Partii nr:		
Doonori ID		
Valmisravimi (FDP) number		
Viaalide arv		
Tegelik kontsentratsioon (eluvõimelist T-rakku / ml)		
Kõlblikkusaeg		
Doonori / anetatud rakkude tsütomegaloviiruse (CMV) markerid	IgM antikehad	
	IgG antikehad	
	Nukleiinhappe määramine (NAT)	

RAVIMIPARTII HLA PROFIIIL (piirangud märgitud **paksu punasega**)

HLA	ALLEEL 1	ALLEEL 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

8. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

See ravimpreparaat sisaldab inimese vererakke. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele inimtekkeliste materjalide jäätmete käitlemise juhiste.

9. ANNETUSE KOODID JA TOOTEKOODID

PATSIENDI TEAVE

Pierre Fabre patsiendi Identifitseerimisnumber (PFPIN)	
Asutusesisene patsiendi Identifikaator	
Patsiendi kaal (kg)	
SEC	

10. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Prantsusmaa

11. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/22/1700/001

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ rakku/ml süstedispersioon
tabelekleutseel (EBV-spetsiifilised eluvõimelised T-rakud)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne kui teile ravimit manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ebvallo ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teile Ebvallot manustatakse
3. Kuidas Ebvallot manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ebvallot säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ebvallo ja milleks seda kasutatakse

Ebvallo sisaldab toimeainena tabelekleutseeli.

Tabelekleutseel on allogeenne T-rakuline immunoterapeutiline ravim. Seda nimetatakse allogeenseks immunoterapeutiliseks ravimiks, sest selle ravimi tootmiseks kasutatakse vererakke doonoritelt, kes ei ole ravitava patsiendi sugulased. Ebvallot valmistatakse laboris Epstein-Barr viiruse suhtes immuunse terve doonori T-rakkudest (kindlat tüüpi vere valgelible). Need rakud on välja valitud kindlal viisil, nii et need sobiksid Ebvallot saavale patsiendile. Ebvallot manustatakse veeni süstimise teel.

Ebvallot kasutatakse täiskasvanutel ning 2-aastastel ja vanematel lastel harvaesineva kasvaja raviks, mida nimetatakse Epstein-Barr viiruse suhtes positiivseks siirdamisjärgseks lümfoproliferatiivseks haiguseks (EBV⁺ PTLD). Mõnel inimesel tekib see haigus kuid või aastaid pärast siirdamist. Patsientidel on seda haigust enne Ebvallo manustamist ravitud teiste selle haiguse ravimeetoditega, nagu monoklonaalsed antikehad või keemiaravi.

2. Mida on vaja teada, enne kui teile Ebvallot manustatakse

Teile ei tohi Ebvallot manustada

- kui olete tabelekleutseeli või selle ravimi mis tahes muude koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kui arvate, et võite olla allergiline, pidage nõu oma arstiga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne kui teile manustatakse Ebvallot, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- kui teile on siirdatud soliidelund või luuüdi, et arst saaks jälgida teid siiriku äratõukereaktsiooni sümptomite suhtes;
- kui olete 65-aastane või vanem, et arst saaks teid jälgida kõrvaltoimete suhtes. Ebvallo kasutamisel eakatel patsientidel tuleb olla ettevaatlik.

Pärast Ebvallo manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega järgmistel juhtudel:

- Kui teil on kasvaja ägenemisreaktsiooni nähte või sümptomeid. Sõltuvalt kasvaja asukohast võib Ebvallo põhjustada kõrvaltoimet, mida nimetatakse kasvaja ägenemisreaktsiooniks. Kasvaja või paisunud lümfisõlmed võivad muutuda äkki valulikuks või suureneda ja põhjustada probleeme kasvajaga külgnevates elundites. Kasvaja ägenemisreaktsioon tekib üldjuhul esimeste päevade jooksul pärast Ebvallo manustamist. Arst jälgib teid pärast esimesi annuseid, et näha, kas kasvaja või lümfisõlmed võivad piisavalt suureneda, et probleeme põhjustada. Arst võib anda teile kasvaja ägenemisreaktsiooni raviks/ennetamiseks teisi ravimeid.
- Kui teil on siirik-peremehe-vastu haiguse nähte või sümptomeid, need sümptomid on nahalööve, ebanormaalne maksaensüümide aktiivsus veres, kollatõbi, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja verine väljaheide.
- Kui teil on tõsise immuunreaktsiooni, mida nimetatakse tsütokiinide vabanemise sündroomiks, nähte või sümptomeid, nagu palavik, külmavärinad, madal vererõhk ja õhupuudus.
- Kui teil on tõsise immuunreaktsiooni, mida nimetatakse immuunefektorrakudega seotud neurotoksilisuse sündroomiks, nähte või sümptomeid, nagu teadvuse langus, segasus, krambihood ja ajuturse.
- Kui teil on infusiooniga seotud reaktsioonide nähte või sümptomeid, nagu palavik.

Ebvallo koostisosa dimetüülsulfoksiid (DMSO) võib põhjustada allergilist reaktsiooni. Arst või meditsiiniõde jälgib teid allergilise reaktsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Vt lõik 2 „Ebvallo sisaldab naatriumi ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO)“.

Ebvallot on testitud nakkuslike mikroobide esinemise suhtes, kuid väike nakkusoht on siiski olemas. Arst või meditsiiniõde jälgib teid nakkuste nähtude ja sümptomite suhtes ning annab teile ravi vastavalt vajadusele.

Pärast ravi Ebvalloga ei tohi te verd, elundeid, kudesid ega rakke annetada.

Muud ravimid ja Ebvallo

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Enne Ebvallo manustamist pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui võtate ravimeid, nagu kortikosteroidid, või saate keemiaravi. Kui saate keemiaravi, võib see ravim mõjutada Ebvallo toimet. Kui võtate kortikosteroide, vähendab teie arst kortikosteroidide annust.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi manustamist nõu oma arstiga. Selle ravimi toime rasedatele ja imetavatele naistele ei ole teada ja see võib teie sündimata või imetatavat last kahjustada. Ebvallot ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

- Kui te olete rase või arvate end olevat rase pärast ravi alustamist Ebvalloga, pidage kohe nõu oma arstiga.
- Pidage nõu oma arstiga rasestumisvastaste vahendite vajalikkuse üle.
- Õelge oma arstile, kui imetate või kavatsete imetada last. Teie arst aitab teil sel juhul otsustada, kas peaksite lõpetama imetamise või lõpetama Ebvallo kasutamise, võttes arvesse imetamise kasu lapsele ja Ebvallost saadavat kasu emale.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ebvallo mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet. Kui tunnete, et teie mõtetegevuses või erksuses esineb muutusi pärast selle ravimi manustamist, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid ning teavitage sellest kohe oma arsti.

Ebvallo sisaldab naatriumi ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO)

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes viaalis, see tähendab põhimõtteliselt naatriumivaba.

Ravim sisaldab 100 mg dimetüülsulfoksiidi (DMSO) 1 ml kohta. Vt lõik 2 „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“.

3. Kuidas Ebvallot manustatakse

Ebvallot manustab teile alati arst või meditsiiniõde raviasutuses.

Teie arst või meditsiiniõde süstib teile Ebvallot veeni. Igale süstile kulub tavaliselt aega 5 kuni 10 minutit.

Iga ravitsükkel kestab 35 päeva. Teile manustatakse 1 süst nädalas kolme nädala jooksul, millele järgneb ligikaudu 2-nädalane jälgimisaeg, et näha, kas te vajate rohkem kui ühte tsüklit. Teie arst otsustab, mitu tsüklit te läbite, vastavalt sellele, kuidas teie haigus Ebvallole reageerib.

Enne Ebvallo manustamist

Arst või meditsiiniõde jälgib enne igat manustamist teie elulisi näitajaid.

Pärast Ebvallo manustamist

Teie arst või meditsiiniõde jälgib teie elulisi näitajaid, sh vererõhku, ligikaudu 1 tunni jooksul pärast süstimist.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil need ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Kui teil tekib pärast Ebvallo manustamist ükskõik milline järgmistest kõrvaltoimetest, pidage kohe nõu oma arstiga.

- Kasvaja ägenemisreaktsiooni sümptomid, nagu õhupuudus, muutused mõtetegevuses või erksuses, valu kasvaja kohal, tundlikud paistes lümfisõlmed kasvaja kohal, väike palavik
- Siirik-peremehe-vastu haiguse sümptomid, nagu nahalööve, ebanormaalne maksaensüümide aktiivsus veres, kollatõbi, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja verine väljaheide

Muud võimalikud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Palavik
- Kõhulahtisus
- Väsimus
- Iiveldus
- Vere punaliblede arvu vähenemine (anemia)
- Söögiisu vähenemine
- Vähenenud naatriumisisaldus veres
- Valu või ebamugavustunne kõhus

- Vähenenud vere valgeliblede (sh neutrofiilide) arv
- Suurenenud maksaensüümide aktiivsus veres
- Kõhukinnisus
- Suurenenud ensüümi aluselise fosfataasi aktiivsus veres
- Vähenenud hapnikusisaldus
- Dehüdratsioon
- Madal vererõhk
- Kinnine nina
- Nahalööve, mis võib olla punetav, kupladega või mädavillidega

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- Pearinglus
- Peavalu
- Vähenenud magneesiumi, kaaliumi või kaltsiumi sisaldus veres
- Sügelus
- Külma värinad
- Vähenenud vere valgeliblede (lümfotsüütide) arv
- Vähenenud vere valgeliblede (neutrofiilide) arv koos palavikuga
- Lihasnõrkus
- Liigeste valu, turse ja jäikus
- Suurenenud kreatiniinisaldus veres
- Vilistav hingamine
- Segasus ja desorientatsioon
- Seljavalu
- Lihasvalu
- Nina- ja kurgupõletik
- Valu rinnus
- Suurenenud laktaatdehüdrogenaasi aktiivsus veres
- Käärsoolepõletik
- Valu
- Vähenenud trombotsüütide arv veres
- Puhitus
- Deliirium
- Teadvuse langus
- Kuumahood
- Kopsupõletik
- Unisus
- Südametegevuse kiirenemine
- Kasvajavalu
- Vähenenud fibrinogeenisisaldus veres (vere hüübimisega seotud valk)
- Kõhupuhitus
- Paistetud
- Naha haavand
- Madalast hapnikusisaldusest tingitud sinine nahavärvus
- Raske või valulik sooletühjendamine
- Üldine füüsilise tervise halvenemine
- Tuimus, kipitus- või põletustunne kätes või jalgades
- Veritsus kopsudes
- Naha värvimuutus
- Nahainfektsioon
- Pehme koe hävimine
- Püsiv kõha

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ebvallot säilitada

Selle ravimi säilitamise eest ja kasutamata ravimi õige hävitamise eest vastutavad teie arst, apteeker või meditsiiniõde. Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele. Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil. Kõlblikkusaeg on märgitud partii teabelehel ja karbil.

Säilitage Ebvallot külmutatult vedela lämmastiku aurufaasis temperatuuril $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ kuni kasutamiseks sulatamiseni.

Ravim tuleb sulatada ja lahjendada 1 tunni jooksul pärast sulatamise algust. Manustamine tuleb lõpetada 3 tunni jooksul pärast sulatamise algust.

Hoida pärast sulatamise ja lahjendamise lõppu temperatuuril $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ kuni $25\text{ }^{\circ}\text{C}$. Hoida ravim valguse eest kaitstult. Mitte uuesti külmutada. Mitte kiiritada.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ebvallo sisaldab

- Ebvallo sisaldab tabletkleutseeli ligikaudse kontsentratsiooniga $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ rakku/ml.
- Teised koostisosad (abiained) on: dimetüülsulfoksiid, inimvere albumiin, fosfaatpuhverdatud soolalahus. Vt lõik 2 „Ebvallo sisaldab naatriumi ja dimetüülsulfoksiidi (DMSO)”.

Kuidas Ebvallo välja näeb ja pakendi sisu

Ebvallo on pool-läbipaistev värvitu või kollakas rakkude süstedispersioon.

Ebvallo on saadaval konkreetse patsiendi karpides, mis sisaldavad 1 viaal kuni 6 viaali olenevalt konkreetse patsiendi vajalikust annusest. Üks viaal sisaldab 1 ml seda ravimit.

Müügiloa hoidja

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Prantsusmaa

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Enne Ebvallo manustamist on oluline lugeda kogu selle protseduuri sisu läbi.

Ettevaatusabinõud enne ravimi käsitlemist või manustamist

- Ravimpreparaat sisaldab inimese vererakke. Ebvallot käsitlevad tervishoiuspetsialistid peavad rakendama asjakohaseid ettevaatusabinõusid (kandma kindaid ja prille), et vältida nakkushaiguste võimalikku edasikandumist.

Ettevalmistus enne manustamist

- Patsiendi isik peab vastama patsiendi identifikaatoritele (PFPIN ja asutusesisene patsiendi ID), mis on kaasasoleval Ebvallo partii teabelehel ja karbil. Tuleb läbi viia ravimi ja patsiendi vastavuse kontroll, et veenduda, et teave partii teabelehel ühtib teabega, mis on 1) karbil (sama PFPIN ja FDP number) ja 2) viaali sildil (sama partii number ja doonori ID). Ärge valmistage ette ega manustage Ebvallot, kui patsiendi isiku tuvastamine või ravimi ja patsiendi vastavusse viimine ei õnnestu. Enne sulatamist veenduge, et vajaliku annuse arvutused on tehtud, kõik annuse ettevalmistamiseks vajalikud materjalid on saadaval ja patsient on asutuses ning teda on kliiniliselt hinnatud.

Annuse arvutamine

- Vt partii teabelehte ja karp, et saada teavet rakkude kontsentratsiooni kohta viaalis.
- Märkus. Eluvõimeliste T-rakkude kontsentratsioon, mis on märgitud partii teabelehel ja karbil, on tegelik kontsentratsioon igas viaalis. See võib erineda viaali sildil märgitud nominaalsest kontsentratsioonist, mida ei tohi kasutada annuse ettevalmistamise arvutustes. Iga viaal sisaldab 1 ml manustatavat mahtu.

Lahjendi ettevalmistamine

- Valige sobiv lahjendi maht (30 ml patsiendile kehakaaluga ≤ 40 kg, 50 ml patsiendile kehakaaluga > 40 kg).
- Tõmmake annustamissüstlasse aseptiliselt valitud maht lahjendit.

Sulatamine

- Ebvallo sulatamist võib alustada, kui patsient on asutuses ja kliiniliselt hinnatud.
- Eemaldage karp temperatuuril ≤ -150 °C aurufaasis vedelast lämmastikust.
- Külmunud Ebvallo viaal(id) tuleb asetada saastumise eest kaitsmiseks sulatamise ajaks steriilsesse kotti ja sulatada püstises asendis 37 °C veevannis või kuivsulatuskambris.
- Märkige üles sulatamise algusaeg. Ravimi sulamise ajal keerutage ravimi viaali/viaale ettevaatlikult, kuni need on silmnähtavalt täielikult sulanud (ligikaudu 2,5 kuni 15 minutit). Ravim tuleb sulatusseadmest eemaldada kohe pärast sulatamise lõppu.
- Annuse ettevalmistamine tuleb lõpetada 1 tunni jooksul pärast sulatamise algust.
- Sulatatud või ettevalmistatud ravimit ei tohi uuesti külmutada. Mitte kiiritada.

Lahjendamine ja annuse ettevalmistamine

- Pöörake ettevaatlikult viaali/viaale, kuni rakudispersioon on segunenud.
- Tõmmake aseptiliselt vajalik rakudispersiooni maht kaasasoleva(te)st ravimi viaali(de)st 18-mõõtmelise filtreerimata nõela abil ravimi väljatõmbamise süstlasse.
- Kandke rakudispersioon aseptiliselt ravimi väljatõmbamissüstlast annustamissüstlasse (mis eelnevalt täideti lahjendiga). Veenduge, et kogu sisu oleks ravimi väljatõmbamise süstlast üle kantud.

- Kontrollige lahjendatud Ebvallot annustamissüstlas: rakudispersioon peab olema poolläbipaistev hägune lahus. Nähtavate tükkide ilmumisel segage lahust ettevaatlikult edasi. Väikesed rakumaterjali tükid peaksid õrnalt segades laiali hajuma.
- Hoidke Ebvallot annuse ettevalmistamise ja manustamise ajal temperatuuril 15 °C kuni 25 °C. Annuse ettevalmistamine tuleb lõpetada 1 tunni jooksul pärast sulatamise algust. Manustamine tuleb lõpetada 3 tunni jooksul pärast sulatamise algust.

Manustamine

- Ebvallot tuleb manustada ühekordse annusena pärast lahjendamist intravenoosselt.
- Valmis ravimpreparaadi süstal tuleb ühendada patsiendi intravenoosse kateetriga ja süstida 5 kuni 10 minuti jooksul.
- Kui Ebvallo on süstlast täielikult väljastatud, tuleb loputada intravenoosne voolik ≥ 10 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega.

Tahtmatu kokkupuute korral võetavad meetmed

Tahtmatu kokkupuute korral tuleb järgida kohalike inimpäritolu materjalide käitlemise juhiseid, mis võivad sisaldada saastunud naha pesemist ja saastunud riiete eemaldamist. Tööpinnad ja materjalid, mis võisid Ebvalloga kokku puutuda, tuleb desinfitseerida sobiva desinfitseerimisvahendiga.

Ettevaatusabinõud ravimi kõrvaldamisel

Kasutamata ravimit ja kõiki materjale, mis on Ebvalloga kokku puutunud (tahked ja vedelad jätmed) tuleb käsitseda ja kõrvaldada kui potentsiaalselt nakkusohtlikke jätmeid kooskõlas kohalike inimtekkeliste materjalide käitlemise juhistega.