

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ebvallo $2.8 \times 10^7 - 7.3 \times 10^7$ ċelloli/mL dispersjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

2.1 Deskrizzjoni ġenerali

Ebvallo (tabelecleucel) huwa immunoterapija alloġenika taċ-ċelloli T speċifika għall-virus ta' Epstein-Barr (EBV, Epstein-Barr virus) immirata lejn u li telimina ċ-ċelloli pożittivi għall-EBV b'mod ristrett għall-antiġene lewkoċitarju tal-bniedem (HLA, human leukocyte antigen). Tabelecleucel huwa prodott minn ċelloli T meħuda minn donaturi umani. Kull lott ta' Ebvallo jiġi ttestjat għall-ispeċifità tat-tkissir tal-miri EBV⁺, ir-restrizzjoni għall-HLA taċ-ċelloli T ta' tkissir speċifiku u l-verifika tal-alloreattività baxxa. Lott ta' Ebvallo jintgħazel għal kull pazjent mill-inventarju eżistenti tal-prodott abbażi tar-restrizzjoni xierqa għall-HLA.

2.2 Għamla kwalitattiva u kwantitattiva

Kull kunjett fih 1 mL ta' volum ta' Ebvallo li jingħata f'koncentrazzjoni ta' $2.8 \times 10^7 - 7.3 \times 10^7$ ċelloli T vijabbli/mL dispersjoni għall-injezzjoni. L-informazzjoni kwantitattiva dwar il-koncentrazzjoni proprja, il-profil tal-HLA u l-kalkolu tad-doża tal-pazjent hija pprovduta fl-Iskeda ta' Informazzjoni dwar il-Lott (LIS, Lot Information Sheet) inkluża mat-trasportatur użat għat-trasport tal-prodott mediċinali.

In-numru totali ta' kunjetti f'kull kartuna (bejn kunjett 1 u 6 kunjetti) jikkorrispondi għar-reqwizit tad-doża għal kull pazjent individwali, skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent (ara sezzjonijiet 4.2 u 6.5).

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Dan il-prodott mediċinali fih 100 mg dimethyl sulfoxide (DMSO) f'kull mL.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMACEWTIKA

Dispersjoni għall-injezzjoni

Dispersjoni ta' ċelloli trasluċida, minn bla kulur sa kemxejn safra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ebvallo huwa indikat bħala monoterapija għat-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'età ta' sentejn jew aktar b'marda limfoproliferattiva rikaduta jew refrattarja wara trapjant b'pożittività għall-virus ta' Epstein-Barr (EBV⁺ PTLD) li jkunu rċevew mill-inqas terapija waħda preċedenti. Għal pazjenti bi trapjant ta' organu solidu, terapija preċedenti tinkludi l-kimoterapija sakemm ma jkunx il-każ li l-kimoterapija ma tkunx xierqa.

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

Ebvallo għandu jingħata taħt is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fit-trattament tal-kanċer f'ambjent ikkontrollat fejn ikunu disponibbli faċilitajiet adegwati għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi, inklużi dawk li jeħtieġu miżuri urġenti.

Požologija

It-trattament jikkonsisti f'dozi multipli għall-injezzjoni li fihom dispersjoni ta' ċelloli T vijabbli f'kunjett wieħed jew aktar.

Id-doża rakkomandata ta' Ebvallo fiha 2×10^6 ċelloli T vijabbli għal kull kg piż tal-ġisem ta' pazjent.

Kalkoli tad-doża

Piż tal-pazjent (kg) \times doża fil-mira (2×10^6 ċelloli T vijabbli/kg) = Ċelloli T vijabbli li għandhom jingħataw

Ċelloli T vijabbli li għandhom jingħataw \div Konċentrazzjoni proprja (ċelloli T vijabbli/mL)* = Volum ta' dispersjoni taċ-ċelloli maħlula meħtieġ (mL)**

*Ara l-Iskeda ta' Informazzjoni dwar il-Lott (LIS) u l-kartuna li jiġu mal-prodott għal informazzjoni dwar il-konċentrazzjoni proprja ta' ċelloli f'kull kunjett.

**Volum ta' dispersjoni taċ-ċelloli maħlula li jeħtieġ dilwizzjoni, ara sezzjoni 6.6

Nota: Il-konċentrazzjoni ta' ċelloli T vijabbli fuq il-LIS u l-kartuna hija l-konċentrazzjoni proprja ta' kull kunjett. Din tista' tkun differenti mill-konċentrazzjoni nominali elenkata fuq it-tikketta tal-kunjett, li m'għandhiex tintuża għall-kalkoli tal-preparazzjoni tad-doża. Kull kunjett fih 1 mL ta' volum li jingħata.

Il-prodott mediċinali jingħata fuq diversi ċikli ta' 35 jum, li matulhom il-pazjenti jirċievu Ebvallo f'jiem 1, 8 u 15, segwiti minn osservazzjoni sa jum 35. Rispons jiġi evalwat f'madwar jum 28.

In-numru ta' ċikli tal-prodott mediċinali li għandu jingħata huwa ddeterminat mir-rispons għat-trattament muri fit-Tabella 1. Jekk ma jinkisibx rispons shiħ jew parzjali, il-pazjenti jistgħu jinqalbu għal lott ta' Ebvallo b'restrizzjoni għall-HLA differenti (sa 4 restrizzjonijiet differenti) magħżula mill-inventarju tal-prodotti eżistenti.

Tabella 1: Algoritmu tat-trattament

| Rispons osservat ^a | Azzjoni |
|---|---|
| Rispons shiħ (CR, complete response) | Agħti ċiklu ieħor ta' Ebvallo bl-istess restrizzjoni għall-HLA. Jekk il-pazjent jikseb 2 CRs konsekuttivi (rispons massimu), ma huwa rakkomandat l-ebda trattament ulterjuri b'Ebvallo. |
| Rispons parzjali (PR, partial response) | Agħti ċiklu ieħor ta' Ebvallo bl-istess restrizzjoni għall-HLA. Jekk il-pazjent jikseb 3 PRs konsekuttivi (rispons massimu), ma huwa rakkomandat l-ebda trattament ulterjuri b'Ebvallo. |
| Marda stabbli (SD, stable disease) | Agħti ċiklu ieħor ta' Ebvallo bl-istess restrizzjoni għall-HLA. Jekk iċ-ċiklu sussegwenti jirriżulta f'SD oħra, agħti Ebvallo b'restrizzjoni għall-HLA differenti. |
| Marda progressiva (PD, progressive disease) | Agħti ċiklu ieħor ta' Ebvallo b'restrizzjoni għall-HLA differenti. |
| Rispons indeterminat (IR, indeterminate response) | Agħti ċiklu ieħor ta' Ebvallo bl-istess restrizzjoni għall-HLA. Jekk iċ-ċiklu sussegwenti jirriżulta f'IR oħra, agħti Ebvallo b'restrizzjoni għall-HLA differenti. |

^a Rispons shiħ fit-tmiem ta' ċiklu segwit minn rispons parzjali jew rispons ieħor fi kwalunkwe ċiklu sussegwenti huwa meqjus bhala marda progressiva.

Monitoraġġ

Huwa rakkomandat li timmonitorja s-sinjali vitali immedjatament qabel kull injezzjoni ta' Ebballo, fi żmien 10 minuti wara l-konklużjoni tal-injezzjoni u siegħa wara l-bidu tal-injezzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Meta wiehed jinsa jieħu doża

Jekk pazjent jaqbeż doża, id-doża li tkun inqabżet għandha tingħata kemm jista' jkun raġonevolment malajr.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti b'età ta' ≥ 65 sena (ara sezzjoni 5.1). Ebballo għandu jintuża b'attenzjoni fl-anzjani (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied u tal-kliewi

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Il-pożoloġija u l-għoti f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' sentejn jew aktar huma l-istess bħal daww f'pazjenti adulti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ebballo f'pazjenti pedjatriċi taħt is-sentejn għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Ebballo huwa għall-użu ġol-vini biss.

Għoti

- Aġti Ebballo bħala doża waħda minn ġol-vini wara d-dilwizzjoni.
- Għaqquad is-siringa finali tal-prodott mediċinali mal-kateter ġol-vini (intravenous) tal-pazjent u injetta għal bejn 5 u 10 minuti.
- Ladarba jkun hareġ l-Ebballo kollu mis-siringa, laħlaħ it-tubu għal użu ġol-vini b' ≥ 10 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Għal istruzzjonijiet dettaljati fuq il-preparazzjoni, l-esponiment aċċidentali u r-rimi tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Għandhom japplikaw ir-rekwiżiti tat-traċċabilità ta' prodotti mediċinali ta' terapija avvanzata bbażatafuq iċ-ċelloli . Biex tkun żgurata t-traċċabilità, l-isem tal-prodott, in-numru tal-lott u l-isem tal-pazjent ittrattat għandhom jinżammu għal perjodu ta' 30 sena wara d-data ta' skadenza tal-prodott.

Reazzjoni ta' aggravament tat-tumur (TFR, tumour flare reaction)

Sehhet TFR bl-użu ta' Ebballo, ġeneralment fl-ewwel ftit jiem wara li jingħata t-trattament. TFR tidher bħala reazzjoni infjammatorja akuta li tinvolvi s-siti tat-tumur li tista' tinkludi żieda f'daqqa u li twegġa' fid-daqs tat-tumur jew tkabbir tan-noduli limfatiċi involuti fil-marda. TFR tista' timita l-progressjoni tal-marda.

Il-pazjenti b'ammont kbir ta' tumur qabel it-trattament huma f'riskju ta' TFR severa. Skont il-post tat-tumur jew il-limfadenopatija, jista' jkun hemm kumplikazzjonijiet (eż. diffikultà respiratorja u disturbi konjittivi) minn effett tal-massa, inkluż il-kompressjoni/ostruzzjoni tal-istrutturi anatomici li jmissu. Jistgħu jiġu kkunsidrati analgeziċi, mediċini antiinfjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs) jew radjoterapija lokalizzata qabel l-ġhoti ta' Ebballo għal dawk il-pazjenti li l-post fejn ikun jinsab it-tumur tagħhom jista' potenzjalment iwassal għal kumplikazzjonijiet. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' TFR, speċjalment matul l-ewwel ċiklu.

Marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GvHD, Graft-versus-host disease)

GvHD ġiet irrapportata wara t-trattament b'Ebballo. Din tista' tkun relatata mat-tnaqqis jew it-twaqqif ta' terapiji immunosoppressivi għat-trattament ta' PTLD aktar milli ma' azzjoni diretta ta' Ebballo. Għandu jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-trattament b'Ebballo kontra r-riskju possibbli ta' GvHD. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' GvHD, bħal raxx tal-ġilda, enzimi anormali tal-fwied fid-dem, suffejra, dardir, rimettar, dijarea u demm fl-ippurgar.

Rifjut ta' trapjant ta' organu solidu

Rifjut ta' trapjant ta' organu solidu ġie rrapportat wara t-trattament b'Ebballo. It-trattament b'Ebballo jista' jżid ir-riskju ta' rifjut f'persuni li jirċievu trapjant ta' organu solidu. Din tista' tkun relatata mat-tnaqqis jew it-twaqqif ta' terapiji immunosoppressivi għat-trattament ta' PTLD aktar milli ma' azzjoni diretta ta' Ebballo. Għandu jiġi kkunsidrat il-benefiċċju tat-trattament b'Ebballo kontra r-riskju ta' rifjut ta' trapjant ta' organu solidu possibbli qabel ma jinbeda t-trattament. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' rifjut ta' trapjant ta' organu solidu.

Rifjut ta' trapjant tal-mudullun

Hemm riskju potenzjali ta' rifjut ta' trapjant tal-mudullun abbażi ta' reazzjonijiet immuni umorali jew medjati miċ-ċelloli. Ma ġie rrapportat l-ebda avveniment ta' rifjut ta' trapjant tal-mudullun fi studji kliniċi. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' rifjut ta' trapjant tal-mudullun.

Sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini (CRS, cytokine release syndrome)

CRS ġie rrapportat wara t-trattament b'Ebballo. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' CRS, bħal deni, sirdat, pressjoni baxxa u nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti. Id-dijanjosi tas-CRS teħtieġ li jiġu esklużi kawżi alternattivi ta' rispons infjammatorju sistemiku, inkluża infezzjoni. Is-CRS għandu jiġi mmaniġġjat skont kif jidhirlu t-tabib, abbażi tal-preżentazzjoni klinika tal-pazjent.

Sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċellola effettur immuni (ICANS, Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome)

ICANS ġie rrapportat wara t-trattament b'Ebballo. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' ICANS, bħal tnaqqis fil-livelli ta' koxxjenza, konfużjoni, aċċessjonijiet u edima ċerebrali. Id-dijanjosi tal-ICANS teħtieġ li jiġu esklużi kawżi alternattivi.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Wara injezzjoni ta' Ebballo, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni bħal deni u wġiġh mhux kardijaku fis-sider ġew irrappurtati. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal mill-inqas siegħa wara t-trattament għal sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Reazzjonijiet serji ta' sensitività eċċessiva, inkluż anafilassi, jistgħu jsejnhu minhabba d-dimethyl sulfoxide (DMSO) f' Ebballo.

Tražmissjoni ta' aġenti infettivi

Ebballo jinkiseb minn ċelloli tad-demem ta' donaturi umani. Id-donaturi jiġu skrinjati u jkunu ttestjaw negattivi għal aġenti ta' mard u għal mard li jittiehed rilevanti, inklużi l-HBV, HCV u HIV. Għalkemm il-lottijiet ta' tabelecleucel jiġu ttestjati għall-isterilità, il-mikoplażma u aġenti barranin, ir-riskju ta' trażmissjoni ta' aġenti infettivi jeżisti.

Xi lottijiet ta' tabelecleucel huma mmanifatturati minn donaturi li huma pożittivi għaċ-ċitomegalovirus (CMV). Il-lottijiet kollha huma ttestjati biex jiġi żgurat li ma jinstab l-ebda aġent barrani, inkluż CMV. Matul l-iżvilupp kliniku, il-lottijiet ta' tabelecleucel derivati minn donaturi pożittivi għas-CMV ingħataw lil pazjenti negattivi għas-CMV meta ma kienx disponibbli lott xieraq derivat minn donatur seronegattiv għas-CMV; f'din is-sottopopolazzjoni ma ġiet osservata l-ebda serokonverżjoni.

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jagħtu Ebballo iridu, għaldaqstant, jimmonitorjaw lill-pazjenti għal sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet wara t-trattament u jittrattawhom kif xieraq, jekk meħtieġ.

Donazzjoni ta' demm, organi, tessuti u ċelloli

Il-pazjenti ttrattati b' Ebballo ma jridux jagħtu demm, organi, tessuti u ċelloli għal trapjanti.

Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Popolazzjoni anzjana

Hemm biss *data* limitata disponibbli għall-popolazzjoni anzjana. Abbażi tad-*data* disponibbli, il-popolazzjoni anzjana (≥ 65 sena) tista' tkun f'riskju miżjud ta' avvenimenti avversi serji li jwasslu għal dħul fl-isptar/dħul fl-isptar fit-tul, disturbi psikjatriċi, disturbi vaskulari, u infezzjonijiet u infestazzjonijiet. Ebballo għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti anzjani.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

Terapiji immunosoppressivi u ċitotossici

Ċerti prodotti mediċinali mogħtija fl-istess hin jew mogħtija f'fit qabel inklużi kimoterapija (sistemika jew intratekali), terapiji bbażati fuq antikorpi kontra ċ-ċelloli T, fotoferesi ekstrakorporali jew brentuximab vedotin jistgħu potenzjalment jaffettwaw l-effikaċja ta' Ebballo. Ebballo għandu jingħata biss wara perjodu adegwat ta' tneħħija ta' tali aġenti.

Għal pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija kronika ta' kortikosteroidi, id-doża ta' dawn il-medicini għandha titnaqqas b'kemm huwa klinikament sigur u xieraq; huwa rakkomandat li ma tinghatax aktar minn 1 mg/kg kuljum ta' prednisone jew ekwivalenti. Ebballo ma giex evalwat f'pazjenti li kienu qed jirċievu doži ta' kortikosteroidi oghla minn 1 mg/kg kuljum ta' prednisone jew ekwivalenti.

Fl-istudji kliniċi, il-pazjenti rċevew ciclosporin, tacrolimus, sirolimus u terapiji immunosoppressivi oħra bl-inqas doża meqjusa klinikament sigura u xierqa.

Antikorpi mmirati lejn CD20

Minhabba li d-data dwar il-karatterizzazzjoni *in vitro* wriet in-nuqqas ta' espressjoni ta' CD20 fuq tabelecleucel, mhuwiex mistenni li t-trattamenti b'antikorpi mmirati lejn CD20 jaffettwaw l-attività ta' tabelecleucel.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' tabelecleucel f'nisa tqal. Ma twettqux studji f'animali dwar effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp b'tabelecleucel. Mhux magħruf jekk tabelecleucel jistax jiġi ttrasferit lill-fetu jew jistax jikkawża ħsara lill-fetu meta jinghata lil mara tqila. L-użu ta' Ebballo mhux irrakkomandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu jōhorgu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi. In-nisa tqal għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskji potenzjali għall-fetu.

M'hemmx biżżejjed data dwar l-esponiment biex tiġi pprovduta rakkomandazzjoni preċiża dwar it-tul tal-kontraċezzjoni wara t-trattament b'Ebballo.

Treddigh

Mhux magħruf jekk tabelecleucel jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. In-nisa li qed ireddghu għandhom jiġu mgħarrfa bir-riskji potenzjali għat-tarbija li qed tiġi mredda'. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'tabelecleucel, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta dwar l-effett ta' tabelecleucel fuq il-fertilità.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ebballo għandu effett zghir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni, eż. sturdament, gheja (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu deni (31.1%), dijarea (26.2%), gheja (23.3%), dardir (18.4%), anemija (16.5%), tnaqqis fl-aptit (15.5%), iponatremija (15.5%), uġigh addominali (14.6%), tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili (14.6%), tnaqqis fl-għadd taċ-ċelloli bojod tad-dem (14.6%), zieda fl-aspartate aminotransferase (13.6%), stitikezza (12.6%), zieda fl-alanine aminotransferase (11.7%), zieda fl-alkaline phosphatase fid-dem (11.7%), nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti (11.7%), deidratazzjoni (10.7%), pressjoni baxxa (10.7%), kongestjoni fl-immieher (10.7%) u raxx (10.7%). Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar serji kienu reazzjoni ta' aggravament tat-tumur (1%) u marda tat-trapjant kontra l-ospitant (4.9%).

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Il-bażi tad-*data* tas-sigurtà tikkonsisti f' *data* minn 340 pazjent (EBV⁺ PTLD u mard ieħor assoċjat ma' EBV) minn studji kliniċi, protokoll ta' aċċess estiż, u talbiet għal użu ħanin. Il-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi ġew ikkalkulati f' 103 pazjenti mill-istudju ALLELE u mill-Istudju EBV-CTL-201 li għalihom ingabru l-avvenimenti kollha (serji u mhux serji). Fil-bqija tal-programm ta' żvilupp kliniku, ingabru biss l-avvenimenti serji. Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati mill-provi kliniċi huma pprezentati hawn taħt f' Tabella 2. Dawn ir-reazzjonijiet huma pprezentati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi huma ddefiniti kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); rari ħafna ($< 1/10\ 000$).

Tabella 2: Reazzjonijiet avversi identifikati b'Ebvallo

| Sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) | Reazzjoni avversa | Frekwenza |
|---|---|--|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju Infezzjoni fil-ġilda | Komuni Komuni |
| Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi) | Uġiġħ minħabba t-tumur Reazzjoni ta' aggravament tat-tumur | Komuni Komuni |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika | Anemija Newtropenija bid-deni | Komuni ħafna Komuni |
| Disturbi fis-sistema immuni | Marda tat-trapjant kontra l-ospitant ^a | Komuni |
| Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni | Tnaqqis fl-aptit Iponatrimija Deidratazzjoni Livelli baxxi ta' manjesju Ipokalmija Ipokalcimija | Komuni ħafna Komuni ħafna Komuni ħafna Komuni Komuni Komuni |
| Disturbi psikjatriċi | Stat ta' konfużjoni Delirju Diżorjentament | Komuni Komuni Komuni |
| Disturbi fis-sistema nervuża | Sturdament Uġiġħ ta' ras Tnaqqis fil-livelli ta' koxjenza Ngħas Newropatija sensorjali periferali | Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni |
| Disturbi fil-qalb | Takikardija | Komuni |
| Disturbi vaskulari | Pressjoni baxxa Fwawar Ċjanozi | Komuni ħafna Komuni Komuni |
| Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali | Nuqqas ta' ossiġnu fit-tessuti Kongestjoni nażali Tharhir Pulmonite Sindrome ta' sogħla fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju Emorraġija pulmonari | Komuni ħafna Komuni ħafna Komuni Komuni Komuni Komuni |
| Disturbi gastro-intestinali | Dijarea Dardir Uġiġħ addominali ^b Stitikezza Kolite Nefħa addominali Gass Diskeżja | Komuni ħafna Komuni ħafna Komuni ħafna Komuni ħafna Komuni Komuni Komuni Komuni |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda | Raxx ^c Ħakk Ulċera fil-ġilda Ipopigmentazzjoni tal-ġilda | Komuni ħafna Komuni Komuni Komuni |

| Sistema tal-klassifika tal-organi (SOC) | Reazzjoni avversa | Frekwenza |
|---|---|--|
| Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi | Dghufija fil-muskoli Artralġja Ugħiġ fid-dahar Majalġja Artrite Ebusija fil-ġogi Nekrozi tat-tessut artab | Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata | Deni Għeja Sirdat Ugħiġ fis-sider ^d Ugħiġ Edima lokalizzata Deterjorament ġenerali fis-saħħa fiżika | Komuni hafna Komuni hafna Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni |
| Investigazzjonijiet | Tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili Tnaqqis fl-għadd ta' ċelloli bojod tad-demem Żieda fl-aspartate aminotransferase Żieda fl-alanine aminotransferase Żieda fl-alkaline phosphatase fid-demem Tnaqqis fl-għadd tal-limfoċiti Żieda fil-kreatinina fid-demem Żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demem Tnaqqis fl-għadd tal-plejlits Tnaqqis fil-livell ta' fibrinogen fid-demem | Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni hafna Komuni Komuni Komuni Komuni Komuni |
| Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura | Edima wara l-proċedura | Komuni |

^a Marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GvHD) tinkludi GvHD fil-passaġġ gastrointestinali, GvHD fil-fwied, raxx makulari bl-inafjet (GvHD fil-ġilda)

^b Ugħiġ addominali jinkludi wġiġ addominali, skumdità addominali, ugħiġ fil-parti t'isfel tal-addome

^c Raxx jinkludi raxx, raxx b'eritema, raxx makulari bl-inafjet, raxx bil-ponot

^d Ugħiġ fis-sider jinkludi wġiġ muskolu-skeletriku fis-sider, ugħiġ mhux kardijaku fis-sider

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Reazzjoni ta' aggravament tat-tumur (TFR, tumour flare reaction)

TFR kienet irrappurtata f'pazjent wiehed (1%). L-avveniment kien ta' Grad 3 u l-pazjent irkupra. Il-bidu tiegħu kien fil-jum tad-dożaġġ u dam għal 60 jum.

Marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GvHD, Graft-versus-host disease)

GvHD giet irrappurtata f'5 (4.9%) pazjenti. Żewġ (40%) pazjenti kellhom avvenimenti ta' Grad 1, pazjent wiehed (20%) kellu avvenimenti ta' Grad 2, pazjent wiehed (20%) kellu avvenimenti ta' Grad 3, u pazjent wiehed (20%) kellu avvenimenti ta' Grad 4. Ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment fatali. Erba' (80%) pazjenti rkupraw minn GvHD. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 42 jum (medda: 8 sa 44 jum). It-tul ta' żmien medjan kien ta' 35 jum (medda: 7 sa 133 jum).

Immunogeniċità

Hemm il-potenzjal għal immunogeniċità b'Ebvallo. Bhalissa m'hemm l-ebda informazzjoni li tindika li l-immunogeniċità potenzjali għal Ebvallo taffettwa s-sigurtà jew l-effikaċja.

Popolazzjoni pedjatrika

Id-data fil-pazjenti pedjatriċi hija limitata (ara sezzjoni 5.1). Tmien pazjenti kellhom età ta' bejn ≥ 2 u < 6 snin, 16-il pazjent kellhom età ta' bejn ≥ 6 u < 12 -il sena, 17-il pazjent kellhom età ta' bejn ≥ 12 u < 18 -il sena. Il-frekwenza, it-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal kienu simili għal daww fl-adulti. Ir-reazzjonijiet avversi ta' żieda fl-alanine aminotransferase, żieda fl-aspartate aminotransferase, u osteomajelite kienu rrappurtati bħala serji f'pazjenti pedjatriċi biss.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**.

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx data dwar doża eċċessiva b'Ebvallo.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: **mhux assenjat**, Kodiċi ATC: **mhux assenjat**

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ebvallo huwa immunoterapija alloġenika taċ-ċelloli T speċifika għall-EBV immirata lejn u li telimina ċ-ċelloli infettati bl-EBV b'mod ristrett għall-HLA. Ebvallo għandu mekkaniżmu ta' azzjoni ekwivalenti għal dak muri minn ċelloli T endoġeni li jiċċirkolaw fid-donaturi li minnhom huwa derivat il-prodott mediċinali. Ir-riċettur taċ-ċelloli T ta' kull popolazzjoni *klonali* fi hdan Ebvallo jirrikonoxxi peptide tal-EBV f'kumpless ma' molekula tal-HLA speċifika fuq il-wiċċ taċ-ċelloli fil-mira (I-allele HLA restrittiv) u jippermetti lill-prodott mediċinali jeżerċita attività ċitotossika kontra ċ-ċelloli infettati bl-EBV.

Effetti farmakodinamiċi

F'diversi studji kliniċi, il-livelli ta' ċitokini sistemici ta' IL-1 β , IL-2, IL-6 u TNF α ma nbidlux b'mod sinifikanti mil-linja bażi wara l-ġħoti ta' Ebvallo.

Effikaċja klinika u sigurtà

ALLELE huwa studju ta' Fażi 3 multiċentriku, open-label, bi grupp wieħed u li għadu għaddej fi 43 pazjent adult u pedjatriku b'EBV⁺ PTLD wara trapjant ta' organu solidu (SOT, *solid organ transplant*) jew trapjant ta' ċelloli ematopojetici (HCT, *haematopoietic cell transplant*) wara li ma kinitx irnexxiet it-terapija preċedenti. Il-pazjenti kienu assenjati għal koorti speċifikati minn qabel abbażi tat-tip ta' trapjant u falliment tat-trattament minn terapija preċedenti għal EBV⁺ PTLD. Il-koorti SOT (29 pazjent) kien jikkonsisti minn pazjenti SOT li ma rnexxewx bil-monoterapija ta' rituximab (13-il pazjent) u pazjenti SOT li ma rnexxewx b'rituximab flimkien mal-kimoterapija (SOT-R+C, 16-il pazjent). Il-koorti HCT (14-il pazjent) kien jikkonsisti minn pazjenti HCT li ma rnexxewx b'rituximab.

Il-pazjenti eliġibbli kellhom HCT jew SOT minn qabel (kliwi, fwied, qalb, pulmun, frixa, musrana \dot{z} - \dot{z} ghira jew kwalunkwe kombinazzjoni), dijanjosi ta' EBV⁺ PTLD ippruvata minn bijopsija b'mard radjografiku li jista' jitkejjel, u falliment tal-monoterapija b'rituximab jew rituximab flimkien ma' kwalunkwe kors ta' kimoterapija mogħti fl-istess hin jew wara għat-trattament ta' EBV⁺ PTLD. L-aktar kombinazzjoni ta' kimoterapija komuni mogħtija kienet cyclophosphamide, doxorubicin hydrochloride, vincristine sulfate u prednisone. Pazjenti b'marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GvHD) ta' Grad \geq 2, PTLD tas-sistema nervuża ċentrali (CNS, central nervous system) attiva, il-limfoma ta' Burkitt, il-limfoma klassika ta' Hodgkin, jew kwalunkwe limfoma taċ-ċelloli T ġew esklużi. Il-pazjenti rċevew terapija profilattika antivirali standard sa 30 jum wara l-aħħar doża ta' Ebvallo. Tabella 3 tiġbor fil-qosor id-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi mill-koorti indikati ta' SOT-R+C u HCT.

Tabella 3: Sommarju tad-demografija u l-karatteristiċi fil-linja bażi f'ALLELE minn koorti SOT-R+C u HCT

| | Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^{a,b} | Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a |
|---|---|---|
| | Wara rituximab u kimoterapija (N = 16) | Wara rituximab (N = 14) |
| Età | | |
| Snin medjani (min., mass.) | 39.2 (16.7, 81.5) | 51.9 (3.2, 73.2) |
| Irgiel, n (%) | 7 (43.8) | 8 (57.1) |
| Punteġġ ECOG (età ≥ 16)^c | | |
| pazjenti fil-grupp tal-età | 16 | 13 |
| ECOG < 2 | 9 (56.3) | 10 (76.9) |
| ECOG ≥ 2 | 6 (37.5) | 3 (23.1) |
| Neqsin | 1 (6.3) | 0 |
| Punteġġ Lansky (età < 16)^c | | |
| pazjenti fil-grupp tal-età | 0 | 1 |
| Lansky < 60 | 0 | 0 |
| Lansky ≥ 60 | 0 | 1 (100) |
| LDH elevat (età ≥ 16), n (%) | 12 (75.0) | 11 (84.6) |
| Indiċi pronostiku adattat għall-PTLD^d (età ≥ 16), n (%) | | |
| Riskju baxx | 1 (6.3) | 1 (7.7) |
| Riskju intermedju | 6 (37.5) | 6 (46.2) |
| Riskju għoli | 8 (50.0) | 6 (46.2) |
| Mhux magħruf | 1 (6.3) | 0 |
| Morfoloġija/istoloġija tal-PTLD, n (%) | | |
| DLBCL | 10 (62.5) | 10 (71.4) |
| Oħrajn ^e | 4 (25.0) | 3 (21.4) |
| Limfoma plazmablastika | 2 (12.5) | 1 (7.1) |
| Mard estranodali | 13 (81.3) | 9 (64.3) |
| Terapiji preċedenti | | |
| Numru medjan ta' terapiji sistemiċi preċedenti (min., mass.) | 2.0 (1, 5) | 1.0 (1, 4) |
| Monoterapija ta' rituximab, n (%) | 10 (62.2) | 14 (100) |
| Monoterapija ta' rituximab bħala linja ewlenija, n (%) | 9 (56.3) | 14 (100) |
| Kors li jinkludi l-kimoterapija ^f , n (%) | 16 (100) | 3 (21.4) |

DLBCL = limfoma taċ-ċelloli B kbira mifruxa; EBV⁺ PTLD = marda limfoproliferattiva wara trapjant b'pożittività għall-virus ta' Epstein-Barr; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HCT = trapjant taċ-ċelloli ematopojetici; LDH = lactate dehydrogenase; mass. = massimu; min. = minimu; SOT = trapjant ta' organu solidu; SOT-R+C = pazjenti SOT li ma rnexxewx b'rituximab flimkien mal-kimoterapija

^a Pazjenti li rċevew mill-inqas doża waħda ta' Ebvallo.

^b It-tipi ta' SOT kienu jinkludu l-kliewi, il-qalb, il-fwied, il-pulmun, il-frixa, il-musrana u l-multivixxera.

^c Il-perċentwali għall-punteġġi ECOG u Lansky kienu bbażati fuq in-numru ta' pazjenti fil-grupp ta' età korrispondenti.

^d Ir-riskju tal-mard għall-pazjenti b'PTLD ġie vvalutat fil-linja bażi bl-użu tal-indiċi pronostiku adattat għall-PTLD (abbażi tal-età, il-punteġġ ECOG u l-livell LDH fis-serum).

^e Il-morfoloġiji li ma kinux ċarament DLBCL jew limfoma plazmablastika kienu kkategorizzati bħala Oħrajn u kienu konsistenti ma' PTLD.

^f Il-korsijiet ta' kimoterapija setgħu wkoll ġew ikkombinati ma' rituximab jew aġenti oħra ta' immunoterapija.

Il-punt aħhari primarju tal-effikaċja kien ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR, objective response rate) għal kull evalwazzjoni permezz ta' aġġudikazzjoni indipendenti ta' rispons onkoloġiku (IORA, independent oncologic response adjudication), bl-użu ta' kriterji tal-klassifikazzjoni ta' Lugano b'rispons ta' limfoma għal modifika tal-kriterji ta' terapija immunomodulatorja (LYRIC). L-ORR inkisbet wara l-għoti ta' Ebvallo b'sa 2 restrizzjonijiet għall-HLA differenti (bidla waħda fir-restrizzjoni). Ebvallo ntgħażel għal kull pazjent mill-inventarju eżistenti tal-prodott abbażi ta' restrizzjoni xierqa għall-HLA. Il-pjan tat-trattament jikkonsisti fl-għoti ta' Ebvallo b'injezzjoni ġol-vini f'2 × 10⁶ ċelloli T vijabbli/kg f'jiem 1, 8 u 15 segwita minn osservazzjoni sa jum 35, li

matulha r-rispons ġie evalwat f' madwar jum 28. In-numru ta' cikli ta' Ebballo mogħtija lill-pazjenti kien iddeterminat mir-rispons għat-trattament kif muri fit-Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2). Sbatax-il (39.5%) pazjent kellhom b'zonn trattament b'lott ta' Ebballo li kellu restrizzjoni għall-HLA differenti (bidla fir-restrizzjoni). Minn dawn is-17-il pazjent, 15 kellhom bidla fir-restrizzjoni, 2 kellhom 2 bidliet fir-restrizzjoni u 5 (29.4%) pazjenti kisbu l-ewwel rispons wara l-ewwel bidla fir-restrizzjoni. Tabella 4 tiġbor fil-qosor ir-risultati tal-effikaċja mill-koorti indikati SOT-R+C u HCT.

Tabella 4: Sommarju tar-risultati tal-effikaċja f' ALLELE mill-koorti SOT-R+C u HCT

| | Ebvallo SOT EBV ⁺ PTLD ^a | Ebvallo HCT EBV ⁺ PTLD ^a |
|---|--|--|
| | Wara rituximab u kimoterapija (N = 16) | Wara rituximab (N = 14) |
| Rata ta' rispons oġġettiv^{b, c}, n (%) 95% CI | 9 (56.3) 29.9, 80.2 | 7 (50.0) 23.0, 77.0 |
| L-aqwa rispons globali^c, n (%) | | |
| Rispons sħiħ | 5 (31.3) | 6 (42.9) |
| Rispons parzjali | 4 (25.0) | 1 (7.1) |
| Marda stabbli | 0 | 3 (21.4) |
| Marda progressiva | 4 (25.0) | 2 (14.3) |
| Mhux evalwabbli | 3 (18.8) | 2 (14.3) |
| Żmien għal rispons^c (l-ewwel rispons sħiħ jew rispons parzjali) | | |
| Żmien medjan (min., mass.) għal rispons, xhur | 1.1 (0.7, 4.1) | 1.0 (1.0, 4.7) |
| Tul tar-rispons^c | | |
| Segwitu medjan (min., mass.) għal rispons, xhur | 2.3 (0.8, 15.2) | 15.9 (1.3, 23.3) |
| DOR medjana, xhur (95% CI) | 15.2 (0.8, 15.2) | 23.0 (15.9, NE) |
| Pazjenti b'rispons li jinżamm (DOR > 6 xhur), n | 4 | 6 |
| Tul medjan tar-rispons sħiħ, xhur (95% CI) | 14.1 (6.8, NE) | 23.0 (15.9, NE) |

CI = intervall ta' kunfidenza; DOR = tul tar-rispons; EBV⁺ PTLD = marda limfoproliferattiva wara trapjant b'pożittività għall-virus ta' Epstein-Barr; HCT = trapjant ta' ċelloli ematopojetici; KM = Kaplan-Meier; mass. = massimu; min. = minimu; NE = ma tistax tittiehed stima; SOT = trapjant ta' organu solidu; SOT-R+C = pazjenti SOT li ma rnexxewx b'rituximab flimkien mal-kimoterapija

^a Pazjenti li rċevew mill-inqas doża waħda ta' Ebballo.

^b Ir-rata ta' rispons oġġettiv kienet il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu rispons (rispons sħiħ jew rispons parzjali).

^c Rispons evalwat mill-aġġudikazzjoni indipendenti tar-rispons onkoloġiku (IORA).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Abbaži ta' data limitata, ma ġew osservati l-ebda differenzi ġenerali fl-effikaċja bejn pazjenti ta' ≥ 65 sena u dawk iżgħar. Sbatax-il pazjent kellhom età ta' bejn ≥ 65 sa < 75 sena, 3 pazjenti kellhom età ta' bejn ≥ 75 sa < 85 sena, l-ebda pazjent ma kellu ≥ 85 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti pedjatriki b'EBV⁺ PTLD b'età ta' sentejn jew aktar kienu ttrattati b'Ebballo. Tmien pazjenti kellhom età ta' bejn ≥ 2 u < 6 snin, 16-il pazjent kellhom età ta' bejn ≥ 6 u < 12-il sena, 17-il pazjent kellhom età ta' bejn ≥ 12 u < 18-il sena. Abbaži ta' data limitata, ir-risultati tal-effikaċja u s-sigurtà fil-pazjenti pedjatriki kienu konsistenti ma' dawk fl-adulti.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Ebballo f' wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' disturb limoproliferattiv wara trapjant assoċjat mal-virus ta' Epstein-Barr (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali għie awtorizzat taht 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni shiha dwar dan il-prodott mediċinali. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li tohroġ kull sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif mehtieg.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Mal-għoti ta' Ebballo, il-limfociti T ċitotossiċi kontra l-EBV li jiċċirkolaw juru zieda medjana ta' 1.33 darbiet mil-linja bażi għall-oghla espansjoni. Dawk li kellhom rispons urew zieda medjana ta' 1.74 darbiet filwaqt li dawk li ma kellhomx rispons urew tnaqqis medjan ta' 0.67 darbiet. Iż-żmien speċifiku ta' din l-espansjoni jvarja hafna fost il-pazjenti; madankollu, intwera li l-oghla espansjoni tikkorrelata mar-rispons għal Ebballo.

Ebballo huwa prodott taċ-ċelloli T estiz *ex vivo* li mhuwiex ġenetikament modifikat. Għalhekk, in-natura u l-użu maħsub tal-prodott huma tali li studji konvenzjonali inklużi l-assorbiment, id-distribuzzjoni, il-metaboliżmu u l-eliminazzjoni mhumiex applikabbli.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi u tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' tabelecleucel ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied sever. Madankollu, l-influenza ta' indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' tabelecleucel hija kkunsidrata bhala improbabbli hafna.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ebballo jikkonsisti f'ċelloli T tal-bnedmin li mhumiex ġenetikament modifikati; għalhekk, assaġġi *in vitro* u studji f'mudelli *ex vivo* jew f'mudelli *in vivo* ma jistgħux jevalwaw u jwassru b'mod preċiż il-karatteristiċi tossikoloġiċi ta' dan il-prodott fil-bnedmin. Għalhekk, ma sarux studji konvenzjonali dwar it-tossikoloġija, karċinoġenicità, ġenotossicità, mutaġenicità u tossikoloġija riproduttiva b'Ebballo.

Studji li saru f'mudelli ta' annimali immunodefċjenti għal EBV⁺ PTLD ma kixfu l-ebda sinjal esplicitu ta' tossicità (eż. telf ta' attività jew telf ta' piż) assoċjat ma' doża waħda ta' Ebballo.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Dimethyl sulfoxide
Albumina tas-serum uman
Phosphate buffered saline

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin meta jinħażen fil-*vapour phase* tan-nitroġenu likwidu f' $f \leq -150$ °C. Id-data tal-manifattura (MFD, manufacturing date) tal-lott tal-prodott mediċinali hija pprovduta fuq il-kunjett. Id-data ta' skadenza hija pprovduta fuq l-Iskeda ta' Informazzjoni dwar il-Lott (LIS) u l-kartuna.

Il-prodott mediċinali għandu jinħall u jiġi dilwit fi żmien siegħa mill-bidu tat-tahlil. L-għoti jrid isir fi żmien 3 sigħat mill-bidu tat-tahlil (ara sezzjoni 6.6).

Ahżen bejn 15 °C u 25 °C wara li jitlestew it-taħlil u d-dilwizzjoni. Ipproteġi l-prodott mid-dawl. Tiffriżahx mill-gdid. Tirradjahx.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Il-kartuna ta' Ebballo għandha tinħażen fil-*vapour phase* tan-nitroġenu likwidu f' ≤ -150 °C sa immedjatement qabel il-preparazzjoni għall-għoti. It-trasportatur tan-nitroġenu likwidu *vapour* pprovdut jista' jżomm it-temperatura xierqa mis-sigillat tat-trasportatur sad-doża skedata. It-temperatura għandha tiġi mmonitorjata regolarment. Huma permessi tliet varjazzjonijiet fit-temperatura sa -80 °C.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara t-taħlil u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Ebballo jiġi fornut f'kunjetti b'tapp ta' cyclo-olefin copolymer ta' 2 mL b'għeluq ta' elastomer termoplastiku li fih 1 mL ta' volum li jista' jingħata ta' dispersjoni taċ-ċelloli.

Il-kartuna fiha numru varjabbli ta' kunjetti (bejn 1 kunjett u 6 kunjetti) skont id-doża meħtieġa speċifika għall-pazjent.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott mediċinali jew qabel tagħti l-prodott mediċinali

Dan il-prodott mediċinali fih ċelloli tad-demman uman. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jmissu Ebballo jridu jieħdu l-prekawzjonijiet xierqa (jilbsu ingwanti u protezzjoni għall-għajnejn) biex jevitaw it-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

Preparazzjoni qabel l-għoti

L-identità tal-pazjent trid taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent (PFPI u ID tal-Pazjent tal-Istituzzjoni) fuq l-Iskeda ta' Informazzjoni dwar il-Lott (LIS) ta' Ebballo u l-kartuna mehmuża. Ir-rikonċiljazzjoni bejn il-prodott u l-pazjent trid titwettaq billi tiġi mqabbla l-informazzjoni fuq il-LIS ma' 1) il-kartuna (tqabbil tal-PFPI u n-Numru FDP) u 2) it-tikketta tal-kunjett (tqabbil tan-Numru tal-Lott u l-ID tad-Donatur). Tippi-preparax jew tagħtix Ebballo jekk l-identità tal-pazjent jew ir-rikonċiljazzjoni bejn il-prodott u l-pazjent ma tistax tiġi kkonfermata. Qabel it-taħlil, kun żgur li jitlestew il-kalkoli tad-doża meħtieġa (ara sezzjoni 4.2), li l-materjali kollha meħtieġa biex tipprepara d-doża huma disponibbli, u li l-pazjent jinsab fil-post u jkun ġie evalwat klinikament.

Materjali meħtieġa għall-preparazzjoni tad-doża

- Siringi sterili:
 - Siringa tad-dożaġġ (aġħzel daqs tas-siringa li jista' jakkomoda d-dilwent meħtieġ [ara *Preparazzjoni tad-dilwent*] u l-volum tad-dispersjoni taċ-ċelloli)
 - Siringa għall-ġbid tal-prodott [aġħzel daqs tas-siringa li jista' jkejjel b'mod xieraq u li jiflaħ il-volum meħtieġ ikkalkulat tad-dispersjoni taċ-ċelloli (ara sezzjoni 4.2)]
- Dilwent (soluzzjoni ta' elettroliti multipli sterili mhux piroġeniċi għall-injezzjoni tat-Tip 1 pH 7.4)
- Apparat asettiku għat-trasferiment tal-prodott (labar bis-siringa mhux iffiltrati b'gauge ta' 18, adattur tat-tip Luer Lock, tapp tat-tip Luer Lock)

Preparazzjoni tad-dilwent

- Aġħzel il-volum xieraq tad-dilwent (30 mL għal piż tal-pazjent ≤ 40 kg; 50 mL għal piż tal-pazjent > 40 kg).
- Iġbed b'mod asettiku l-volum magħżul tad-dilwent fis-siringa tad-dożaġġ.

Tahlil

- Il-proċess ta' taħlil ta' Ebballo jista' jibda wara li l-pazjent ikun fuq il-post u jkun ġie evalwat klinikament.
- Nehhi l-kartuna mill-*vapour phase* tan-nitroġenu likwidu $f \leq -150$ °C.
- Il-kunjett(i) ffrizat(i) ta' Ebballo għandhom jitpoġġew f'borża sterili matul it-taħlil biex jiġu protetti mill-kontaminazzjoni u jinħallu weqfin f'banjumarija ta' 37 °C jew f'kompartiment xott għat-taħlil.
- Hu nota tal-bidu tal-hin tat-taħlil. Sakemm jinhall il-prodott mediċinali, hawwad il-kunjett(i) tal-prodott bil-mod sakemm ikun jidher li nħall għalkollox (bejn wieħed u ieħor bejn 2.5 u 15-il minuta). Il-prodott għandu jitneħħa mill-apparat għat-taħlil immedjatament malli jkun lesta jinħall.
- Il-preparazzjoni tad-doża trid titlesta fi żmien siegħa minn meta jibda t-taħlil.
- Prodott mahlul jew ippreparat m'għandux jiġi ffrizat mill-ġdid. Tirradjahx.

Dilwizzjoni u preparazzjoni tad-doża

- Aqleb il-kunjett(i) bil-maqlub bil-galbu sakemm tithallat id-dispersjoni taċ-ċelloli.
- Iġbed b'mod asettiku l-volum meħtieġ tad-dispersjoni taċ-ċelloli mill-kunjett(i) tal-prodott ipprovdut fis-siringa għall-ġbid tal-prodott billi tuża labra mhux iffiltrata ta' 18-gauge (ara sezzjoni 4.2).
- Ittrasferixxi b'mod asettiku d-dispersjoni taċ-ċelloli mis-siringa għall-ġbid tal-prodott għas-siringa tad-dożaġġ (li qabel kienet mimlija bid-dilwent). Kun żgur li l-kontenut kollu jiġi ttrasferit mis-siringa għall-ġbid tal-prodott.
- Spezzjona l-Ebballo dilwit fis-siringa tad-dożaġġ: id-dispersjoni taċ-ċelloli għandha tidher bħala soluzzjoni trasluċida u mċajpra. Jekk jidher ċapep viżibbli, kompli hawwad is-soluzzjoni bil-mod. Ċapep żgħar ta' materjal ċellolari għandhom jinfirxu b'taħlit manwali bil-mod.
- Żomm Ebballo f'temperatura ta' bejn 15 °C u 25 °C matul il-preparazzjoni u l-ġhoti tad-doża. Il-preparazzjoni tad-doża trid titlesta fi żmien siegħa minn meta jibda t-taħlil. L-ġhoti jrid jitlesta fi 3 sigħat minn meta jibda t-taħlil.

Miżuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

F'każ ta' esponiment aċċidentali, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjali derivati mill-bniedem, li jistgħu jinkludi l-ħasil tal-ġilda kkontaminata u t-tneħħija ta' hwejjeġ ikkontaminati. L-uċuħ fejn ġie ppreparat u l-materjali li potenzjalment ikunu ġew f'kuntatt ma' Ebballo għandhom jiġu ddekontaminati b'diżinfettant xieraq.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Il-prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li jkun ġie f'kuntatt ma' Ebballo (skart solidu u likwidu) irid jiġi mmaniġġjat u mormi bħala skart potenzjalment infettiv skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franza

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1700/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 Diċembru 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA/I BIJOLOĠIKA/ĊI ATTIVA/I U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza/i bijoloġika/ċi attiva/i

Charles River Laboratories, Inc.
4600 E. Shelby Drive, Suite 108
Memphis, TN 38118
L-Istati Uniti tal-Amerika

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li ġejjin:

| Deskrizzjoni | Data mistennija |
|---|---|
| Sabiex tiżgura monitoraġġ kif xieraq tas-sigurtà u l-effikaċja ta' tabelecleucel fit-trattament ta' pazjenti b'EBV ⁺ PTLN, l-MAH irid jipprovdi aġġornamenti kull sena dwar kwalunkwe informazzjoni ġdida rigward is-sigurtà u l-effikaċja ta' tabelecleucel. | Kull sena (b'evalwazzjoni mill-ġdid) |
| Studju mhux intervenzjonali dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni (PASS): Studju dwar is-Sigurtà Osservazzjonali Wara l-Awtorizzazzjoni biex Jiddeskrivi s-Sigurtà u l-Effettività ta' Tabelecleucel f'Pazjenti b'Marda Limfoproliferattiva Wara Trapjant b'Pożittività għall-Virus ta' Epstein-Barr f'Kuntest tal-Ħajja Reali fl-Ewropa. | Sottomissjoni tal-protokoll: Fi żmien 3 xhur wara l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq Rapporti dwar il-progress tal-istudju: Kull sena (b'evalwazzjoni mill-ġdid kull sena) |
| Sabiex tiġi kkaratterizza aktar l-effikaċja u s-sigurtà fit-tul ta' tabelecleucel f'pazjenti b'EBV ⁺ PTLN, l-MAH għandu jipprovdi r-riżultati finali tal-istudju ATA129 EBV 302 li għadu għaddej. Studju ta' Fazi 3, Multicentriku, Open-Label b'Tabelecleucel għal Individwi li Kellhom Trapjant ta' Organu Solidu jew Trapjant Alloġeniku ta' Ċelloli Ematopojetici b'Marda Limfoproliferattiva Wara t-Trapjant Assoċjata mal-Virus Epstein-Barr wara li Rituximab jew Rituximab u Kimoterapija Ma Rnaxxewx. | Rapporti interim: B'evalwazzjoni mill-ġdid kull sena CSR finali: Dicembru 2027 |

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ebvallo $2.8 \times 10^7 - 7.3 \times 10^7$ ċelloli/mL dispersjoni għall-injezzjoni tabeclucel (ċelloli T vijabbli speċifiċi għall-EBV)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Immunoterapija alloġenika taċ-ċelloli T speċifika għall-virus ta' Epstein-Barr (EBV). Kull kunjett fih 1 mL ta' volum li jista' jingħata f'konċentrazzjoni ta' $2.8 \times 10^7 - 7.3 \times 10^7$ ċelloli T vijabbli/mL dispersjoni għall-injezzjoni.
Din il-mediċina fiha ċelluli li joriginaw mill-bnedmin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: dimethyl sulfoxide, albumina tas-serum uman, phosphate buffered saline. **Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.**

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Dispersjoni għall-injezzjoni

Kartuna fiha doża waħda (bejn 1 kunjett u 6 kunjetti) skont id-doża meħtieġa speċifika għall-pazjent. Kull kunjett fih volum li jista' jingħata ta' 1 mL.
Ara l-konċentrazzjoni proprja u l-Iskeda ta' Informazzjoni dwar il-Lott (LIS) għall-kalkolu tad-doża tal-pazjent.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Thollx il-kunjett(i) qabel ma l-pazjent jasal fuq il-post u jkun qed jistenna d-dożaġġ.

Qabel tholl ara li:

1. L-identifikaturi tal-pazjent u r-rikonċiljazzjoni bejn il-prodott u l-pazjent huma kkonfermati
 2. Il-kalkoli tad-doża huma kompluti
 3. Il-materjali meħtieġa huma disponibbli
 4. Il-pazjent huwa lest għad-dożaġġ
- Użu għal ġol-vini wara d-dilwizzjoni.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI LPRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-friża fil-*vapour phase* tan-nitroġenu likwidu f' ≤ -150 °C sa immedjatament qabel il-preparazzjoni għall-għoti. Tiffriżahx mill-ġdid.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN

Din il-medicina fiha ċelloli tad-demmm uman. Il-medicina mhux użata jew il-materjal ta' skart għandhom jintremew f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar tal-iskart ta' materjal derivat mill-bniedem.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Franza

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GħAT-TQEGħID FIS-SUQ

EU/1/22/1700/001

13. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

PFPIN:
ID tal-Pazjent tal-Istituzzjoni:
Numru tal-Lott:
Numru tal-FDP:
Numru ta' Kunjetti:
Koncentrazzjoni Proprja: $X.X \times 10^7$ ċelloli T vijabbli/mL
ID tad-Donatur:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGħATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR LUŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Ebvallo $2.8 \times 10^7 - 7.3 \times 10^7$ ċelloli/mL dispersjoni għall-injezzjoni
tabelecleucel (ċelloli T vijabbli speċifiċi għall-EBV)
Użu IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

Lott XXXXXXXXXXXX
ID tad-Donatur XXXX-XXXX-X

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 mL

6. OHRAJN

MFD
allogeniku

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ L-ISKEDA TA' INFORMAZZJONI DWAR IL-LOTT (LIS) INKLUŻA MA' KULL KUNSINNA GHAL PAZJENT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ebvallo $2.8 \times 10^7 - 7.3 \times 10^7$ ċelloli/mL dispersjoni għall-injezzjoni tabeclucel (ċelloli T vijabbli speċifiċi għall-EBV)

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Immunoterapija alloġenika taċ-ċelloli T speċifika għall-virus ta' Epstein-Barr (EBV). Kull kunjett fih 1 mL ta' volum li jista' jingħata f'konċentrazzjoni ta' $2.8 \times 10^7 - 7.3 \times 10^7$ ċelloli T vijabbli/mL dispersjoni għall-injezzjoni.

Din il-medicina fiha ċelluli li joriginaw mill-bnedmin.

Il-konċentrazzjoni proprja nnotata hawn taht għandha tintuża biex tiġi kkalkulata d-doża tal-pazjent.

3. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI, U D-DOŻA TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

KALKOLU TAD-DOŻA TAL-PAZJENT

Volum ta' dilwent li għandu jintuża (mL) _____

Piż tal-pazjent (kg) _____

× doża fil-mira (2×10^6 ċelloli T vijabbli/kg) =

Ċelloli T vijabbli li għandhom jingħataw _____

÷

Konċentrazzjoni proprja (ċelloli T vijabbli/mL) _____

=

Volum ta' dispersjoni taċ-ċelloli maħlula meħtieġ (mL) _____

4. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Thollx il-kunjett(i) qabel ma l-pazjent jasal fuq il-post u jkun qed jistenna d-dożaġġ.

Qabel tholl ara li:

1. L-identifikaturi tal-pazjent u r-rikonċiljazzjoni bejn il-prodott u l-pazjent huma kkonfermati
2. Il-kalkoli tad-doża huma kompluti
3. Il-materjali meħtieġa huma disponibbli
4. Il-pazjent huwa lest għad-dożaġġ

Użu għal gol-vini wara d-dilwizzjoni.

5. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Żomm dan id-dokument u ara li jkun disponibbli meta tipprepara għall-għoti ta' Ebballo.

6. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-friza fil-*vapour phase* tan-nitroġenu likwidu f' $f \leq -150$ °C sa immedjatement qabel il-preparazzjoni għall-għoti. Tiffriżahx mill-ġdid.

Is-sigurtà tat-trasport u l-kwalità tal-prodott waqt il-kunsinna huma mmonitorjati mill-fornituri tas-servizz tat-trasport u tal-kunsinna. Fil-mument tal-preparazzjoni tad-doża, trid tiġi kkonfermata l-ħażna tal-prodott mediċinali f' $f \leq -150$ °C. Barra minn hekk, ir-rikonċiljazzjoni bejn il-prodott u l-pazjent trid titwettag billi tiġi mqabbla l-informazzjoni fuq dan id-dokument ma' 1) il-kartuna (tqabbil tal-PPPIN u n-Numru FDP) u 2) it-tikketta tal-kunjett (tqabbil tan-Numru tal-Lott u l-ID tad-Donatur).

7. DATA TA' SKADENZA U INFORMAZZJONI OHRA SPEĊIFIKA GHAL-LOTT

INFORMAZZJONI DWAR IL-LOTT FORNUT

Il-lott li ġej ġie mmanifatturat u inkluz f' din il-kunsinna:

| | | |
|--|--|--|
| Numru tal-Lott | | |
| ID tad-Donatur | | |
| Numru tal-Prodott Mediċinali Lest (FDP, Finished Drug Product) | | |
| Numru ta' Kunjetti | | |
| Koncentrazzjoni Proprja (ċelloli T vijabbli/mL) | | |
| Data ta' Skadenza | | |
| Markaturi taċ-Ċitomegalovirus (CMV) tad-Donatur/ taċ-Ċelloli li Nghataw minn Donatur | Antikorpi IgM | |
| | Antikorpi IgG | |
| | Ittestjar tal-Aċidu Nuklejku (NAT, Nucleic Acid Testing) | |

PROFIL TAL-HLA TAL-LOTT TAL-PRODOTT (ir-restrizzjonijiet **bl-aħmar u b'tipa grassa**)

| HLA | ALLELE 1 | ALLELE 2 |
|------|----------|----------|
| A | | |
| B | | |
| C | | |
| DRB1 | | |
| DQB1 | | |

8. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BZONN

Din il-medicina fiha ċelloli tad-demem uman. Il-medicina mhux użata jew il-materjal ta' skart għandhom jintremew f'konformità mal-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar tal-iskart ta' materjal derivat mill-bniedem.

9. DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT

TAGHRIF TAL-PAZJENT

| | |
|---|--|
| Numru ta' Identifikazzjoni tal-Pazjent ta' Pierre Fabre (PFPIN) | |
| Identifikazzjoni tal-Pazjent tal-Istituzzjoni | |
| Piż tal-Pazjent (kg) | |
| SEC | |

10. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franza

11. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1700/001

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Ebvallo $2.8 \times 10^7 - 7.3 \times 10^7$ ċelloli/mL dispersjoni għall-injezzjoni
tabelecleucel (ċelloli T vijabbli speċifiċi għall-EBV)

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Ebvallo u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Ebvallo
3. Kif jingħata Ebvallo
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ebvallo
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Ebvallo u għalxiex jintuża

Ebvallo fih is-sustanza attiva tabeclucel.

Tabeclucel huwa immunoterapewtiku alloġeniku taċ-ċelloli T. Jissejjaħ immunoterapewtiku alloġeniku minhabba li ċ-ċelloli tad-demem użati biex issir din il-mediċina jiġu minn donaturi umani li ma jiġux mill-pazjent li qed jiġi ttrattat. Ebvallo jsir f'laboratorju minn ċelloli T (tip ta' ċellola bajda tad-demem) minn donatur f'saħħtu li huwa immuni għall-virus Epstein-Barr. Dawn iċ-ċelloli ġew magħżula individwalment biex jaqblu mal-pazjent li qed jirċievi Ebvallo. Ebvallo jingħata bħala injezzjoni ġo vina.

Ebvallo jintuża għat-trattament ta' tip ta' kanċer rari msejjaħ marda limfoproliferattiva wara trapjant b'pożittività għall-virus ta' Epstein-Barr (EBV⁺ PTLD) għal adulti u tfal b'età ta' sentejn jew aktar. Xi nies jesperjenzaw din il-kundizzjoni xhur jew snin wara li jkun sarilhom trapjant. Inti se tkun irċevejt trattament b'mediċini oħra għal din il-kundizzjoni, bħal antikorpi monoklonali jew kimoterapija qabel ma jingħataw Ebvallo.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Ebvallo

M'għandekx tingħata Ebvallo

- jekk inti allergiku għal tabeclucel jew xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6). Jekk taħseb li tista' tkun allergiku, staqsi lit-tabib tiegħek għal parir.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tingħata Ebvallo jekk:

- sarlek trapjant ta' organu solidu jew trapjant tal-mudullun, sabiex it-tabib tiegħek ikun jista' jimmonitorjak għal sinjali u sintomi ta' rifjut tal-organu.
- għandek 65 sena jew aktar, sabiex it-tabib tiegħek ikun jista' jimmonitorjak għal effetti sekondarji serji. Ebvallo għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti anzjani.

Kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek wara li tingħata Ebballo jekk:

- għandek sinjali u sintomi ta' reazzjoni ta' aggravament tat-tumur. Skont il-post tat-tumur, Ebballo jista' jikkawża effett sekondarju msejjaħ reazzjoni ta' aggravament tat-tumur. It-tumur jew in-noduli limfatiċi ikbar mis-soltu jistgħu jibdeu iwegġgħu f' daqqa jew jikbru fid-daqs u jistgħu jikkawżaw problemi għall-organi hdejn it-tumur. Ir-reazzjoni ta' aggravament tat-tumur generalment isseħħ fl-ewwel ftit jiem wara li tirċievi Ebballo. It-tabib tiegħek se jimmonitorjak wara l-ewwel ftit dozi biex jara jekk it-tumur jew in-noduli limfatiku tiegħek jistgħux jikbru biżżejjed biex jikkawżaw problemi. It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċini oħra biex jittrattaw/jipprevjenu r-reazzjoni ta' aggravament tat-tumur.
- għandek sinjali jew sintomi ta' marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GvHD, Graft-versus-host disease). Dawn is-sintomi jinkludu raxx fil-ġilda, enzimi tal-fwied anormali fid-demm, ġilda safra, dardir, rimettar, dijarea u demm fl-ippurġar.
- għandek sinjali u sintomi ta' reazzjoni immuni serja msejjaħ sindrome ta' rilaxx ta' ċitokini (CRS, cytokine release syndrome), bħal deni, sirdat, pressjoni tad-demm baxxa u qtugħ ta' nifs.
- għandek sinjali u sintomi ta' reazzjoni immuni serja msejjaħ sindrome ta' newrotossicità assoċjata maċ-ċellola effettur immuni (ICANS, Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome), bħal tnaqqis fil-livelli ta' koxjenza, konfużjoni, aċċessjonijiet u nefha tal-moħħ.
- għandek sinjali u sintomi ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, bħal deni.

Ingredjent ta' Ebballo msejjaħ dimethyl sulfoxide (DMSO) jista' jikkawża reazzjoni allergika. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jimmonitorjawk għal sinjali u sintomi ta' reazzjoni allergika. Ara sezzjoni 2 "Ebballo fih is-sodium u d-dimethyl sulfoxide (DMSO)".

Ebballo jiġi ttestjat għall-preżenza ta' mikrobi infettivi, iżda jibqa' riskju żgħir ta' infezzjoni. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jimmonitorjawk għal sinjali u sintomi ta' infezzjonijiet u jagħtuk trattament skont il-bżonn.

Wara t-trattament b'Ebballo, ma tridx tagħti demm, organi, tessuti jew ċelloli.

Mediċini oħra u Ebballo

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu, hađt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra.

Qabel ma tingħata Ebballo, għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tieħu mediċini bħal kimoterapja jew kortikosteroidi. Jekk qed tieħu l-kimoterapja, din il-mediċina tista' taffettwa kemm Ebballo jaħdem sew. Jekk qed tieħu l-kortikosteroidi, it-tabib tiegħek se jnaqqas id-doża tiegħek tal-kortikosteroidi.

Tqala, treddiġh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredđa, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tingħata din il-mediċina. Dan għaliex l-effetti ta' din il-mediċina f'nisa tqal jew li qed iredđgħu mhumiex magħrufa u jista' jagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielta tiegħek jew lit-tarbija tiegħek li qed tiġi mređđa. L-użu ta' Ebballo mhux irrikkmandat waqt it-tqala u fin-nisa li mhumiex jużaw kontraċettivi.

- Jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila wara li bdejt it-trattament b'Ebballo, kellem lit-tabib tiegħek minnufih.
- Iddiskuti l-ħtieġa ta' kontraċezzjoni mat-tabib tiegħek.
- Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredđa jew qed tippjana li tagħmel dan. It-tabib se jgħinek tiddeċiedi jekk għandekx twaqqaf it-treddiġh jew jekk għandekx tieqaf tieħu Ebballo, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju ta' Ebballo għall-mara.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ebvallo għandu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq jew thaddem magni. Jekk tesperjenza bidliet fil-ħsieb jew fil-livell ta' viġilanza tiegħek wara li tingħata trattament b'din il-medicina, issuqx jew thaddem magni u għid lit-tabib tiegħek immedjatament.

Ebvallo fih is-sodium u d-dimethyl sulfoxide (DMSO)

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'ħielsa mis-sodium'.

Din il-medicina fiha 100 mg ta' DMSO f'kull mL. Ara sezzjoni 2 "Twissijiet u Prekawzjonijiet."

3. Kif jingħata Ebvallo

Ebvallo dejjem se jingħata lilek minn tabib jew infermier f'centru ta' trattament.

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jagħtuk Ebvallo permezz ta' injezzjoni ġo vina. Dan normalment jiehu bejn 5 u 10 minuti għal kull injezzjoni.

Kull ciklu ta' trattament fih 35 jum. Inti se tingħata injezzjoni waħda fil-ġimgħa għal 3 ġimgħat, segwiti minn madwar ġimagħtejn ta' osservazzjoni sabiex jiġi ddeterminat jekk ikollokx bżonn aktar minn ciklu wieħed. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi n-numru ta' cikli li tirċievi abbażi ta' kif il-marda tiegħek tirrispondi għal Ebvallo.

Qabel ma tingħata Ebvallo

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jimmonitorjaw is-sinjali vitali tiegħek qabel kull injezzjoni.

Wara li tingħata Ebvallo

It-tabib jew l-infermier tiegħek se jimmonitorjaw is-sinjali vitali tiegħek, inkluża l-pressjoni tad-demm, għal madwar siegħa wara l-injezzjoni.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji serji

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji wara li tirċievi Ebvallo:

- Reazzjoni ta' aggravament tat-tumur b'sintomi bħal qtugħ ta' nifs, bidliet fil-ħsieb jew fil-livell ta' viġilanza tiegħek, uġiġħ fis-sit tat-tumur, noduli limfatiċi minfuħin sensitivi fis-sit tat-tumur, deni ta' grad baxx
- Marda tat-trapjant kontra l-ospitant (GvHD) b'sintomi bħal raxx fil-ġilda, enzimi tal-fwied anormali fid-demm, ġilda safra, dardir, rimettar, dijarea u demm fl-ippurgar

Effetti sekondarji oħrajn possibbli

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Deni
- Dijarea
- Għeja
- Thossok imdardar (dardir)
- Livelli baxxi ta' ċelloli ħomor tad-demm (anemija)
- Tnaqqis fl-aptit

- Tnaqqis fil-livelli ta' sodium fid-demmm
- Uġiġh jew skumdità addominali
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod fid-demmm (inklużi n-newtrofili)
- Żieda fl-enzimi tal-fwied fid-demmm
- Stitikezza
- Żieda fil-livelli tal-enzima alkaline phosphatase fid-demmm
- Tnaqqis fil-livelli ta' ossiġnu
- Deidratazzjoni
- Pressjoni baxxa
- Imnieher imblukkat
- Raxx tal-ġilda li tista' tkun hamra, bil-ponot jew mimlija materja

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- Sturdament
- Uġiġh ta' ras
- Tnaqqis fil-livelli ta' magnesium, potassium jew calcium fid-demmm
- Ħakk
- Sirdat
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod tad-demmm (limfoċiti)
- Tnaqqis fin-numru ta' ċelloli bojod tad-demmm (newtrofili) bid-deni
- Dgħufija fil-muskoli
- Uġiġh fil-ġogi, nefha u ebusija
- Żieda fil-livelli ta' kreatinina fid-demmm
- Tharhir
- Konfużjoni u diżorjentament
- Uġiġh fid-dahar
- Uġiġh fil-muskoli
- Infezzjoni fl-imnieher u fil-gerżuma
- Uġiġh fis-sider
- Żieda fil-livelli ta' lactate dehydrogenase fid-demmm
- Infjammazzjoni tal-kolon
- Uġiġh
- Tnaqqis fl-ġhadd ta' plejtlits fid-demmm
- Nefha taż-żaqq
- Delirju
- Tnaqqis fil-livell ta' koxxenza
- Fwawar
- Infjammazzjoni tal-pulmun
- Ngħas
- Tahbit mgħaġġel tal-qalb
- Uġiġh minhabba t-tumur
- Tnaqqis fil-livelli ta' fibrinogen fid-demmm (proteina involuta fit-tagħqid tad-demmm)
- Gass
- Nefha
- Ulċera fil-ġilda
- Ġilda blu minhabba livelli baxxi ta' ossiġnu
- Diffikultà jew uġiġh biex tipporga
- Deterjorament ġenerali fis-saħħa fiżika
- Nuqqas ta' sensazzjoni, tmemnim, jew sensazzjoni ta' hruq fl-idejn jew fis-saqajn
- Ħruġ ta' demm fil-pulmun
- Tibdil fil-kulur tal-ġilda
- Infezzjoni fil-ġilda
- Qerda tat-tessut artab

- Soghla persistenti

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Ebballo

It-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tieghek huwa responsabbli għall-ħażna ta' din il-medicina u għar-rimi kif suppost ta' kwalunkwe prodott mhux użat. It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa. Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi. Id-data ta' meta tiskadi hija pprovduta fuq l-Iskeda ta' Informazzjoni dwar il-Lott (LIS) u l-kartuna.

Aħzen Ebballo iffriżat fil-*vapour phase* tan-nitroġenu likwidu f' $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ jew inqas sakemm jinħall għall-użu.

Il-medicina għandha tiġi mahlula u dilwita fi żmien siegħa minn meta jibda t-tahlil. L-għoti jrid jitlesta fi 3 sigħat minn meta jibda t-tahlil.

Aħzen f'temperatura ta' bejn $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ u $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ wara li jitlestew it-tahlil u d-dilwizzjoni. Ipproteġi l-prodott mid-dawl. Tiffriżahx mill-ġdid. Tirradjahx

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ebballo

- Ebballo fih tabelecleucel b'koncentrazzjoni ta' bejn wieħed u ieħor $2.8 \times 10^7 - 7.3 \times 10^7$ ċelloli/mL.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra (eċċipjenti) huma: dimethyl sulfoxide, albumina tas-serum uman, phosphate buffered saline. Ara sezzjoni 2 "Ebballo fih is-sodium u d-dimethyl sulfoxide (DMSO)".

Kif jidher Ebballo u l-kontenut tal-pakkett

Ebballo huwa dispersjoni ta' ċelloli trasluċida, minn bla kulur sa kemxejn safra għall-injezzjoni.

Ebballo huwa pprovdut f'kartun tal-pazjent individwali li jkun fihom minn 1 kunjett sa 6 kunjetti skont id-doża meħtieġa speċifika għall-pazjent. Kull kunjett fih 1 mL ta' din il-medicina.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Franza

Manifattur

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Parc industriel de la Chartreuse

81100 Castres

Franza

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Din il-medicina kienet awtorizzata taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minħabba li l-marda

hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida dwar din il-medicina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

Huwa importanti li taqra l-kontenut kollu ta' din il-proċedura qabel ma tagħti Eballo.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu qabel tmiss il-prodott medicinali jew qabel tagħti l-prodott medicinali

- Dan il-prodott medicinali fih ċelloli tad-demmm uman. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa li jmissu Eballo jridu jieħdu l-prekawzjonijiet xierqa (jilbsu ingwanti u protezzjoni għall-għajnejn) biex jevitaw it-trażmissjoni potenzjali ta' mard infettiv.

Preparazzjoni qabel l-għoti

- L-identità tal-pazjent trid taqbel mal-identifikaturi tal-pazjent (PFPI u ID tal-Pazjent tal-Istituzzjoni) fuq l-Iskeda ta' Informazzjoni dwar il-Lott (LIS) ta' Eballo u l-kartuna mehmuża. Ir-rikonċiljazzjoni bejn il-prodott u l-pazjent trid titwettaq billi tiġi mqabbla l-informazzjoni fuq il-LIS ma' 1) il-kartuna (tqabbil tal-PFPI u n-Numru FDP) u 2) it-tikketta tal-kunjett (tqabbil tan-Numru tal-Lott u l-ID tad-Donatur). Tippreparax jew tagħtix Eballo jekk l-identità tal-pazjent jew ir-rikonċiljazzjoni bejn il-prodott u l-pazjent ma tistax tiġi kkonfermata. Qabel it-taħlil, kun żgur li jitlestew il-kalkoli tad-doża meħtieġa, li l-materjali kollha meħtieġa biex tipprepara d-doża huma disponibbli, u li l-pazjent jinsab fil-post u jkun ġie evalwat klinikament.

Kalkoli tad-doża

- Ara l-Iskeda ta' Informazzjoni dwar il-Lott (LIS) u l-kartuna li jiġu mal-prodott għal informazzjoni dwar il-konċentrazzjoni ta' ċelloli f'kull kunjett.
- Nota: Il-konċentrazzjoni ta' ċelloli T vijabbli fuq il-LIS u l-kartuna hija l-konċentrazzjoni proprja ta' kull kunjett. Din tista' tkun differenti mill-konċentrazzjoni nominali elenkata fuq it-tikketta tal-kunjett, li m'għandhiex tintuża għall-kalkoli tal-preparazzjoni tad-doża. Kull kunjett fih 1 mL ta' volum li jingħata.

Preparazzjoni tad-dilwent

- Aghżel il-volum xieraq tad-dilwent (30 mL għal piż tal-pazjent ≤ 40 kg; 50 mL għal piż tal-pazjent > 40 kg).
- Iġbed b'mod asettiku l-volum magħżul tad-dilwent fis-siringa tad-dożaġġ.

Taħlil

- Il-proċess ta' taħlil ta' Eballo jista' jibda wara li l-pazjent ikun fuq il-post u jkun ġie evalwat klinikament.
- Nehhi l-kartuna mill-vapour phase tan-nitroġenu likwidu f' ≤ -150 °C.
- Il-kunjett(i) ffrizat(i) ta' Eballo għandhom jitpoġġew f'borża sterili matul it-taħlil biex jiġu protetti mill-kontaminazzjoni u jinħallu weqfin f'banjumarija ta' 37 °C jew f'kompartiment xott għat-taħlil.

- Hu nota tal-bidu tal-hin tat-tahlil. Sakemm jinħall il-prodott mediċinali, ħawwad il-kunjett(i) tal-prodott bil-mod sakemm ikun jidher li nħall għalkollox (bejn wieħed u ieħor bejn 2.5 u 15-il minuta). Il-prodott għandu jitneħħa mill-apparat għat-tahlil immedjatament malli jkun lesta jinħall.
- Il-preparazzjoni tad-doża trid titlesta fi żmien siegħa minn meta jibda t-tahlil.
- Prodott mahlul jew ippreparat m'għandux jiġi ffrizat mill-ġdid. Tirradjahx.

Dilwizzjoni u preparazzjoni tad-doża

- Aqleb il-kunjett(i) bil-maqlub bil-galbu sakemm tithallat id-dispersjoni taċ-ċelloli.
- Iġbed b'mod asettiku l-volum meħtieġ tad-dispersjoni taċ-ċelloli mill-kunjett(i) tal-prodott ipprovdut fis-siringa għall-għbid tal-prodott billi tuża labra mhux iffiltrata ta' 18-gauge.
- Ittrasferixxi b'mod asettiku d-dispersjoni taċ-ċelloli mis-siringa għall-għbid tal-prodott għas-siringa tad-dożaġġ (li qabel kienet mimlija bid-dilwent). Kun żgur li l-kontenut kollu jiġi ttrasferit mis-siringa għall-għbid tal-prodott.
- Spezzjona l-Ebvallo dilwit fis-siringa tad-dożaġġ: id-dispersjoni taċ-ċelloli għandha tidher bħala soluzzjoni trasluċida u mċajpra. Jekk jidhru ċapep viżibbli, kompli ħawwad is-soluzzjoni bil-mod. Ċapep żgħar ta' materjal ċellolari għandhom jinfirxu b'tahlit manwali bil-mod.
- Żomm Ebvallo f'temperatura ta' bejn 15 °C u 25 °C matul il-preparazzjoni u l-ġhoti tad-doża. Il-preparazzjoni tad-doża trid titlesta fi żmien siegħa minn meta jibda t-tahlil. L-ġhoti jrid jitlestha fi 3 sigħat minn meta jibda t-tahlil.

Għoti

- Agħti Ebvallo bħala doża waħda minn ġol-vini wara d-dilwizzjoni.
- Għaqqad is-siringa finali tal-prodott mediċinali mal-kateter ġol-vini (intravenous) tal-pazjent u injetta għal bejn 5 u 10 minuti.
- Ladarba jkun ħareġ l-Ebvallo kollu mis-siringa, laħlaħ it-tubu għall-ġhoti ġol-vini b' ≥ 10 mL ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni.

Miżuri li għandhom jittieħdu f'każ ta' esponiment aċċidentali

F'każ ta' esponiment aċċidentali, għandhom jiġu segwiti l-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjali derivati mill-bniedem, li jistgħu jinkludi l-ħasil tal-ġilda kkontaminata u t-tneħħija ta' ħwejjeġ ikkontaminati. L-uċuħ fejn ġie ppreparat u l-materjali li potenzjalment ikunu ġew f'kuntatt ma' Ebvallo għandhom jiġu ddekontaminati b'diżinfettant xieraq.

Prekawzjonijiet li għandhom jittieħdu għar-rimi tal-prodott mediċinali

Il-prodott mediċinali mhux użat u l-materjal kollu li jkun ġie f'kuntatt ma' Ebvallo (skart solidu u likwidu) irid jiġi mmaniġġjat u mormi bħala skart potenzjalment infettiv skont il-linji gwida lokali dwar l-immaniġġjar ta' materjal derivat mill-bniedem.