

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ celule/ml, dispersie injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

2.1 Descriere generală

Ebvallo (tabelecleucel) este o imunoterapie alogenă cu celule T specifice virusului Epstein-Barr (EBV), care urmărește și elimină celulele EBV-pozitive într-un mod restricționat de antigenul leucocitar uman (HLA). Tabelecleucel este produs din celulele T recoltate de la donatori umani. Fiecare lot de Ebvallo este testat pentru determinarea specificității lizei țintelor EBV⁺, a restricționării lizei celulelor T specifice de către HLA și pentru verificarea aloreactivității reduse. Pentru fiecare pacient, este selectat un lot de Ebvallo din inventarul de produse existent, în funcție de restricționarea HLA adecvată.

2.2 Compoziția calitativă și cantitativă

Fiecare flacon conține un volum administrabil de 1 ml de Ebvallo, la o concentrație de $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ celule T viabile/ml de dispersie injectabilă. Informațiile cantitative privind concentrația efectivă, profilul HLA și calculul dozei pacientului sunt incluse în fișa cu informații despre lot (FIL) inclusă în dispozitivul utilizat pentru transportul medicamentului.

Numărul total de flacoane din fiecare cutie (între 1 flacon și 6 flacoane) corespunde dozelor necesare pentru fiecare pacient, în funcție de greutatea corporală a acestuia (vezi pct. 4.2 și 6.5).

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Acest medicament conține 100 mg de dimetilsulfoxid (DMSO) per ml.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie injectabilă

O dispersie injectabilă translucidă, incoloră până la ușor gălbuie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ebvallo este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți, adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 2 ani cu boală limfoproliferativă post-transplant recidivată sau refractară cu test pozitiv la virusul Epstein-Barr (BLPT EBV⁺) cărora li s-a administrat anterior cel puțin o altă terapie. Pentru pacienții la care s-a efectuat un transplant de organ solid, terapia anterioară include chimioterapia, exceptând cazul în care chimioterapia este inadecvată.

4.2 Doze și mod de administrare

Ebvallo trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul cancerului, într-un mediu controlat, în care sunt disponibile elementele necesare tratării reacțiilor adverse, inclusiv a celor care impun măsuri urgente.

Doze

Tratamentul constă în mai multe doze injectabile, conținând o dispersie de celule T viabile într-unul sau mai multe flacoane.

Doza recomandată de Ebvallo conține 2×10^6 celule T viabile per kg de greutate corporală a pacientului.

Calcularea dozei

Greutate pacient (kg) $\times$ doză țintă (2×10^6 celule T viabile/kg) = Celule T viabile de administrat

Celule T viabile de administrat $\div$ Concentrația efectivă (celule T viabile/ml)* = Volumul necesar de dispersie de celule decongelată (ml)**

*Consultați fișa cu informațiile despre lot (FIL) care însoțește medicamentul și cutia pentru informații privind concentrația efectivă de celule per flacon.

** Volumul de dispersie de celule decongelată necesită diluare, vezi pct. 6.6.

Notă: Concentrația de celule T viabile din FIL și de pe cutie reprezintă concentrația efectivă din fiecare flacon. Aceasta poate fi diferită de concentrația nominală indicată pe eticheta flaconului, care nu trebuie utilizată pentru calculele de pregătire a dozei. Fiecare flacon conține 1 ml de volum administrabil.

Medicamentul este administrat în mai multe cicluri de 35 de zile, în timpul cărora pacienților li se administrează Ebvallo în zilele 1, 8 și 15, după care urmează monitorizarea până în ziua 35. Răspunsul este evaluat în ziua 28 sau într-o zi apropiată de aceasta.

Numărul de cicluri de administrare a medicamentului este determinat pe baza răspunsului la tratament, așa cum este indicat în Tabelul 1. Dacă nu se obține un răspuns complet sau parțial, pacienții pot fi trecuți la administrarea unui lot de Ebvallo cu restricție HLA diferită (până la 4 niveluri diferite de restricție), selectat din inventarul de produse existent.

Tabelul 1: Algoritmul de tratament

Răspuns observat ^a	Acțiune
Răspuns complet (RC)	Administrați un alt ciclu cu Ebvallo, cu aceeași restricție HLA. Dacă pacientul obține 2 RC consecutive (răspuns maxim), nu se recomandă continuarea tratamentului cu Ebvallo.
Răspuns parțial (RP)	Administrați un alt ciclu cu Ebvallo, cu aceeași restricție HLA. Dacă pacientul obține 3 RP consecutive (răspuns maxim), nu se recomandă continuarea tratamentului cu Ebvallo.
Boală stabilă (BS)	Administrați un alt ciclu cu Ebvallo, cu aceeași restricție HLA. Dacă al doilea ciclu are din nou ca rezultat BS, administrați Ebvallo cu un alt nivel de restricție HLA.
Progresie a bolii (PB)	Administrați un alt ciclu cu Ebvallo, cu un nivel diferit de restricție HLA.
Răspuns nedeterminat (RN)	Administrați un alt ciclu cu Ebvallo, cu aceeași restricție HLA. Dacă al doilea ciclu are din nou ca rezultat RN, administrați Ebvallo cu un alt nivel de restricție HLA.

^a Răspunsul complet la sfârșitul unui ciclu, urmat de un răspuns parțial sau alt răspuns la oricare dintre ciclurile ulterioare se consideră progresie a bolii.

Monitorizarea

Se recomandă monitorizarea semnelor vitale imediat înainte de fiecare injecție cu Ebvallo, în interval de 10 minute de la încheierea injecției și la 1 oră după inițierea injecției (vezi pct. 4.4).

Doză omisă

Dacă se omite o doză în cazul unui pacient, doza omisă trebuie administrată în cel mai scurt timp posibil.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani (vezi pct. 5.1). Ebvallo trebuie utilizat cu precauție la vârstnici (vezi pct. 4.4).

Insuficiența hepatică și renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Doza și modul de administrare la pacienții adolescenți și copii cu vârsta de cel puțin 2 ani sunt aceleași cu cele pentru pacienții adulți.

Siguranța și eficacitatea Ebvallo la pacienții copii cu vârsta sub 2 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Ebvallo este destinat exclusiv administrării intravenoase.

Administrare

- Administrați Ebvallo intravenos, într-o singură doză, după diluare.
- Conectați seringă cu medicament finit la cateterul intravenos al pacientului și administrați injecția pe parcursul a 5–10 minute.
- Odată ce Ebvallo este complet eliminat din seringă, purjați linia pentru administrare intravenoasă cu ≥ 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).

Pentru instrucțiuni detaliate privind prepararea, expunerea accidentală și eliminarea la deșeuri a medicamentului, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitatea la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Trebuie aplicate cerințele de trasabilitate pentru medicamentele de terapie celulară avansată. Pentru a asigura trasabilitatea, denumirea comercială a medicamentului, seria de fabricație și numele pacientului tratat trebuie păstrate pe o perioadă de 30 de ani după data de expirare a medicamentului.

Reacția de exacerbare tumorală (RET)

Au existat cazuri de RET după utilizarea Ebvallo, în general în primele câteva zile după administrarea tratamentului. RET se prezintă ca reacție inflamatorie acută la nivelul tumorilor, care poate include creșterea bruscă și dureroasă a dimensiunii tumorii sau mărirea ganglionilor limfatici asociați cu boala. RET poate imita progresia bolii.

Pacienții cu încărcătură tumorală mare înainte de tratament sunt expuși riscului de RET severă. În funcție de localizarea tumorii sau de limfadenopatie, pot apărea complicații (de exemplu, tulburări respiratorii și cognitive) asociate efectului determinat de masa crescută, care pot include comprimarea/obstrucționarea structurilor anatomice adiacente. Analgezicele, medicamentele anti-inflamatoare nesteroidiene (NSAID) sau radioterapia localizată trebuie luate în calcul înainte de administrarea Ebvallo la pacienții a căror localizarea tumorii poate duce la complicații. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru detectarea semnelor și simptomelor de RET, în special în timpul primului ciclu.

Boala „grefă contra gazdă” (BGCG)

S-au raportat cazuri de BGCG după tratamentul cu Ebvallo. Acest lucru poate fi asociat mai degrabă cu reducerea sau întreruperea terapiei imunosupresoare pentru tratamentul BLPT, decât cu o acțiune directă a Ebvallo. Beneficiile tratamentului cu Ebvallo în raport cu riscul de BGCG trebuie analizate. Pacienții trebuie monitorizați pentru detectarea semnelor și simptomelor de BGCG, precum erupțiile cutanate, valori serice anormale ale enzimelor hepatice, icter, greață, vărsături, diaree și melenă.

Respingerea transplanturilor de organe solide

S-au raportat cazuri de respingere a transplanturilor de organe solide după tratamentul cu Ebvallo. Tratamentul cu Ebvallo poate mări riscul de respingere la persoanele la care s-au efectuat transplanturi de organe solide. Acest lucru poate fi asociat mai degrabă cu reducerea sau întreruperea terapiei imunosupresoare pentru tratamentul BLPT, decât cu o acțiune directă a Ebvallo. Beneficiul tratamentului cu Ebvallo în raport cu riscul de respingere a transplanturilor de organe solide trebuie analizat înainte de începerea tratamentului. Pacienții trebuie monitorizați pentru detectarea semnelor și simptomelor de respingere a transplanturilor de organe solide.

Respingerea transplanturilor de măduvă osoasă

Există risc potențial de respingere a transplanturilor de măduvă osoasă, ca urmare a reacțiilor imune mediate umoral sau celular. Nu au fost raportate cazuri de respingere a transplanturilor de măduvă osoasă în studiile clinice. Pacienții trebuie monitorizați pentru detectarea semnelor și simptomelor de respingere a transplanturilor de măduvă osoasă.

Sindromul de eliberare de citokine (SEC)

S-au raportat cazuri de SEC după tratamentul cu Ebvallo. Pacienții trebuie monitorizați pentru detectarea semnelor și simptomelor de SEC, precum pirexia, frisoanele, hipotensiunea arterială și hipoxia. Diagnosticarea SEC necesită excluderea cauzelor alternative ale reacției inflamatorii sistemice, cum ar fi o infecție. SEC trebuie gestionat conform deciziei medicului, pe baza prezentării clinice a pacientului.

Sindromul de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare ale sistemului imun (SNACESI)

S-au raportat cazuri de SNACESI după tratamentul cu Ebvallo. Pacienții trebuie monitorizați pentru detectarea semnelor și simptomelor de SNACESI, cum ar fi nivelul scăzut de conștiență, confuzie, convulsii și edem cerebral. Diagnosticarea SNACESI impune excluderea cauzelor alternative.

Reacții asociate cu perfuzia

După administrarea Ebvallo, s-au raportat cazuri de reacții asociate cu perfuzia, precum pirexia și durerea toracică non-cardiacă. Pacienții trebuie monitorizați timp de cel puțin 1 oră după tratament pentru detectarea semnelor și simptomelor de reacție asociată cu perfuzia.

Reacții de hipersensibilitate

Pot apărea reacții de hipersensibilitate grave, inclusiv anafilaxia, din cauza dimetilsulfoxidului (DMSO) din compoziția Ebvallo.

Transmiterea agenților infecțioși

Ebvallo este obținut din celule provenite de la donatori umani. Donatorii sunt preselecți și au obținut rezultate negative la analizele de detectare a agenților patogeni și bolilor transmisibile relevante, precum VHB, VHC și HIV. Deși loturile de tablete celule sunt testate pentru asigurarea sterilității și detectarea micoplasmei și a agenților adventiciali, există un risc de transmitere a agenților infecțioși.

Unele loturi de tablete celule provin de la donatori cu test pozitiv la citomegalovirus (CMV). Toate loturile sunt testate pentru a se asigura absența agenților adventiciali, inclusiv CMV. În timpul dezvoltării clinice, loturile de tablete celule provenite de la donatori cu test pozitiv CMV au fost administrate pacienților CMV seronegativi, atunci când nu era disponibil un lot adecvat provenit de la un donator CMV negativ; nu s-au observat seroconversii la această populație.

Ca urmare, profesioniștii din domeniul sănătății care administrează Ebvallo trebuie să monitorizeze pacienții după tratament pentru detectarea semnelor și simptomelor de infecție și să îi trateze corespunzător, dacă este necesar.

Donarea de sânge, organe, țesuturi și celule

Pacienții tratați cu Ebvallo nu trebuie să doneze sânge, organe, țesuturi și celule în vederea transplantului.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

Vârstnici

Sunt disponibile doar date limitate pentru vârstnici. Pe baza datelor disponibile, vârstnicii (≥ 65 de ani) pot prezenta risc crescut de reacții adverse care pot determina spitalizări/spitalizări de lungă durată, tulburări psihice, tulburări vasculare și infecții și infestări. Ebvallo trebuie utilizat cu precauție la pacienții vârstnici.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Terapiile imunosupresoare și citotoxice

Anumite medicamente administrate concomitent sau recent, inclusiv chimioterapia (sistemică sau intratecală), terapiile bazate pe anticorpi anti-celule T, fotofereza extracorporeală sau brentuximab vedotin pot afecta eficacitatea medicamentului Ebvallo. Ebvallo trebuie administrat numai după o perioadă adecvată de eliminare a unor astfel de agenți.

La pacienții care utilizează terapie cronică cu corticosteroizi, doza acestor medicamente trebuie redusă pe cât de mult este sigur și adecvat din punct de vedere clinic; se recomandă a nu se depăși doza de 1 mg/kg/zi de prednison sau echivalent. Ebvallo nu a fost evaluat la pacienții tratați cu doze de corticosteroizi mai mari de 1 mg/kg/zi de prednison sau echivalent.

În studiile clinice, pacienților li s-au administrat ciclosporină, tacrolimus, sirolimus și alte terapii imunosupresoare la cea mai redusă doză considerată a fi sigură și adecvată din punct de vedere clinic.

Anticorpii anti-CD20

Deoarece datele de caracterizare *in vitro* au demonstrat absența expresiei CD20 în cazul tabelecleucel, nu se preconizează afectarea acțiunii tabelecleucel de către tratamentele cu anticorpi anti-CD20.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea tabelecleucel la femeile gravide sunt inexistente. Nu au fost efectuate studii la animale privind efectele toxice ale tabelecleucel asupra reproducerii și dezvoltării. Nu se știe dacă tabelecleucel prezintă posibilitatea de a fi transferat la făt sau de a cauza efecte nedorite asupra fătului atunci când este administrat unei femei gravide. Ebvallo nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Femeile gravide trebuie informate în privința potențialului risc la care este expus fătul.

Nu există date de expunere suficiente pentru a furniza o recomandare privind durata contracepției după tratamentul cu Ebvallo.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă tabelecleucel se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Femeile care alăptează trebuie informate în privința potențialului risc la care este expus copilul alăptat. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu tabelecleucel, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Datele privind efectul tabelecleucel asupra fertilității sunt inexistente.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Ebvallo are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, de exemplu amețală, oboseală (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse au fost pirexia (31,1%), diareea (26,2%), oboseala (23,3%), greața (18,4%), anemia (16,5%), scăderea poftei de mâncare (15,5%), hipoanatremia (15,5%), durerea abdominală (14,6%), scăderea numărului de neutrofile (14,6%), scăderea numărului de leucocite (14,6%), valorile serice crescute ale aspartat aminotransferazei (13,6%), constipația (12,6%), valorile serice crescute ale alanin aminotransferazei (11,7%), concentrațiile plasmatice crescute ale fosfatazei alcaline (11,7%), hipoxia (11,7%), deshidratarea (10,7%), hipotensiunea arterială (10,7%), congestia nazală (10,7%) și erupția cutanată (10,7%). Cele mai severe reacții adverse au fost reacția de exacerbare tumorală (1%) și boala „grefă contra gazdă” (4,9%).

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Baza de date legate de siguranță constă în date provenite de la 340 de pacienți (BLPT EBV⁺ și alte afecțiuni asociate cu EBV) din studii clinice, un protocol de acces extins și solicitări de administrare de ultimă instanță. Frecvențele reacțiilor adverse au fost calculate pe baza datelor provenite de la 103 pacienți din studiul ALLELE și studiul EBV-CTL-201, pentru care au fost luate în calcul toate evenimentele (grave și non - grave). În restul programului de dezvoltare clinică, au fost luate în calcul

numai evenimentele grave. Reacțiile adverse raportate în urma studiilor clinice sunt prezentate mai jos, în Tabelul 2. Aceste reacții sunt prezentate clasificate pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$).

Tabelul 2: Reacții adverse identificate pentru Ebvallo

Aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacție adversă	Frecvență
Infecții și infestări	Infecție a căilor respiratorii superioare Infecții cutanate	Frecvente Frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Dureri la nivelul tumorii Reacție de exacerbare tumorală	Frecvente Frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie Neutropenie febrilă	Foarte frecvente Frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Boala „grefă contra gazdă” ^a	Frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Scădere a poftei de mâncare Hiponatremie Deshidratare Hipomagnezemie Hipopotasemie Hipocalcemie	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente
Tulburări psihice	Stare de confuzie Delir Dezorientare	Frecvente Frecvente Frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Amețeală Cefalee Nivel scăzut de conștiență Somnolență Neuropatie senzorială periferică	Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente
Tulburări cardiace	Tahicardie	Frecvente
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială Bufeuri Cianoză	Foarte frecvente Frecvente Frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Hipoxie Congestie nazală Wheezing Pneumonită Sindrom tusigen al căilor respiratorii superioare Hemoragie pulmonară	Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Greață Dureri abdominale ^b Constipație Colită Distensie abdominală Flatulență Dischezie	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție ^c Prurit Ulcer cutanat Hipopigmentare cutanată	Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Slăbiciune musculară Artralgie Dureri de spate Mialgie Artrită Rigiditate a articulațiilor Necroză a țesuturilor moi	Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente

Aparate, sisteme și organe (ASO)	Reacție adversă	Frecvență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie Fatigabilitate Frisoane Dureri toracice ^d Durere Edem localizat Deteriorare generală a condiției fizice	Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente
Investigații diagnostice	Scădere a numărului de neutrofile Scădere a numărului de leucocite Valori serice crescute ale aspartat aminotransferazei Valori serice crescute ale alanin aminotransferazei Concentrații plasmatice crescute ale fosfatazei alcaline Scădere a numărului de limfocite Valori crescute ale creatininemiei Concentrații plasmatice crescute ale lactat dehidrogenazei Scădere a numărului de trombocite Scădere a fibrinogenemiei	Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Foarte frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente Frecvente
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Edem post-procedural	Frecvente

^a Boala „greșă contra gazdă” (BGCG) include BGCG la nivelul tractului gastro-intestinal, BGCG la nivel hepatic, erupție maculopapulară (BGCG cutanată)

^b Durerea abdominală include durerea abdominală, disconfortul abdominal, durerea abdominală inferioară

^c Eruptia include erupția, erupția eritematoasă, erupția maculopapulară, erupția pustulară

^d Durerea toracică include durerea toracică musculo-scheletică, durerea toracică non-cardiacă

Descrierea unor reacții adverse

Reacția de exacerbare tumorală (RET)

RET a fost raportată la 1 pacient (1%). Evenimentul a fost de Gradul 3, iar pacientul s-a vindecat. Reacția a debutat în ziua administrării dozei și s-a manifestat pe parcursul a 60 de zile.

Boala „greșă contra gazdei” (BGCG)

BGCG a fost raportată la 5 (4,9%) pacienți. Doi (40%) dintre aceștia au avut evenimente de Gradul 1, 1 pacient (20%) a avut un eveniment de Gradul 2, 1 pacient (20%) a avut un eveniment de Gradul 3 și 1 pacient (20%) a avut un eveniment de Gradul 4. Nu s-au raportat evenimente letale. La patru (80%) pacienți BGCG s-a remis. Perioada mediană până la debut a fost de 42 de zile (interval: 8 până la 44 de zile). Durata mediană a fost de 35 de zile (interval: 7 până la 133 de zile).

Imunogenitatea

Ebvallo prezintă risc de imunogenitate. În prezent, nu există informații conform cărora potențiala imunogenitate a Ebvallo afectează siguranța sau eficacitatea acestuia.

Copii și adolescenți

Există date limitate referitoare la copii și adolescenți (vezi pct. 5.1). Opt pacienți au avut vârsta cuprinsă între ≥ 2 și < 6 ani, 16 pacienți au avut vârsta cuprinsă între ≥ 6 și < 12 ani, 17 pacienți au avut vârsta cuprinsă între ≥ 12 și < 18 ani. Frecvența, tipul și gravitatea reacțiilor adverse la copii au fost foarte similare cu cele de la adulți. Reacțiile adverse de valori serice crescute ale alanin aminotransferazei, alori serice crescute ale aspartat aminotransferazei și de osteomielită au fost raportate ca severe doar la pacienții copii și adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există date privind supradozajul cu Ebvallo.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte medicamente antineoplazice, codul ATC: L01XL09.

Mecanism de acțiune

Ebvallo este o imunoterapie alogenă cu celule T specifice pentru EBV, care urmărește și elimină celulele infectate cu EBV într-un mod restricționat de HLA. Ebvallo are un mecanism de acțiune echivalent cu cel manifestat de celulele T circulante endogene la donatorii de la care provine medicamentul. Receptorul de celule T al fiecărei populații clonale din Ebvallo recunoaște o peptidă a EBV care formează un complex cu o anumită moleculă din HLA pe suprafața celulelor-țintă (alela HLA care asigură restricția), permițând acțiunea citotoxică a medicamentului împotriva celulelor infectate cu EBV.

Efecte farmacodinamice

În mai multe studii clinice, nivelurile sistemice de citokine de IL-1 β , IL-2, IL-6 și TNF α nu s-au modificat semnificativ în raport cu nivelul de referință după administrarea Ebvallo.

Eficacitate și siguranță clinică

ALLELE este un studiu de fază 3, continuu, în regim deschis, cu un singur grup, desfășurat la 43 de pacienți adulți, adolescenți și copii cu BLPT EBV⁺ după un transplant de organe solide (TOS) sau un transplant de celule hematopoietice (TCH), în condițiile eșecului terapiei anterioare. Pacienții au fost distribuiți în cohorte prespecificate în funcție de tipul transplantului și de eșecul terapiei anterioare pentru BLPT EBV⁺. Cohorta TOS (29 de pacienți) a constatat în pacienți cu TOS la care s-au înregistrat eșecuri în cadrul monoterapiei cu rituximab (13 pacienți) și pacienți cu TOS la care s-au înregistrat eșecuri în cadrul terapiei asociate cu rituximab și chimioterapie (TOS-R+C, 16 pacienți). Cohorta TCH (14 pacienți) a constatat în pacienți cu TCH la care s-au înregistrat eșecuri în cadrul terapiei cu rituximab. Pacienții eligibili au avut anterior TCH sau TOS (rinichi, ficat, inimă, plămâni, pancreas, intestin subțire sau orice combinație), un diagnostic de BLPT EBV⁺ stabilit prin biopsie, cu boală măsurabilă radiografic și au prezentat eșec la monoterapia cu rituximab sau cu rituximab plus orice regim de chimioterapie administrat simultan sau ulterior pentru tratamentul BLPT EBV⁺. Combinația de chimioterapie administrată cel mai frecvent a fost ciclofosamidă, clorhidrat de doxorubicină, sulfat de vincristină și prednison. Pacienții cu boală „grefă contra gazdă” (BGCG) de grad ≥ 2 , BLPT activă la nivelul sistemului nervos central (BLPT SNC), limfom Burkitt, limfom Hodgkin standard sau orice limfom al celulelor T au fost excluși. Pacienții au utilizat terapie antivirală profilactică standard până la scurgerea intervalului de 30 de zile după ultima doză de Ebvallo. Tabelul 3 rezumă datele demografice și caracteristicile cohortelor TOS-R+C și TCH indicate la momentul inițial.

Tabelul 3: Rezumatul datelor demografice și caracteristicile cohortelor TOS-R+C și TCH indicate la momentul inițial

	Ebvallo TOS BLPT EBV ⁺ a,b	Ebvallo TCH BLPT EBV ⁺ a
	După rituximab și chimioterapie (N = 16)	După rituximab (N = 14)
Vârstă		
Mediană ani (min, max)	39,2 (16,7; 81,5)	51,9 (3,2; 73,2)
Bărbați, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
Scor ECOG (vârsta ≥ 16)^c		
pacienți din grupa de vârstă	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Absent	1 (6,3)	0
Scor Lansky (vârsta < 16)^c		
pacienți din grupa de vârstă	0	1
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
LDH crescut (vârsta ≥ 16), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
Indice de prognosticare adaptat la BLPT^d (vârsta ≥ 16), n (%)		
Risc scăzut	1 (6,3)	1 (7,7)
Risc intermediar	6 (37,5)	6 (46,2)
Risc crescut	8 (50,0)	6 (46,2)
Necunoscut	1 (6,3)	0
Morfologie/histologie BLPT, n (%)		
LDCBM	10 (62,5)	10 (71,4)
Altele ^e	4 (25,0)	3 (21,4)
Limfom plasmablastic	2 (12,5)	1 (7,1)
Boală extranodală	13 (81,3)	9 (64,3)
Terapii anterioare		
Număr mediu de terapii sistemice anterioare (min, max)	2,0 (1; 5)	1,0 (1; 4)
Monoterapie cu rituximab, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Monoterapie cu rituximab ca tratament de primă linie, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Regim care include chimioterapia ^f , n (%)	16 (100)	3 (21,4)

LDCBM = limfom difuz cu celulele B mari; BLPT EBV⁺= boală limfoproliferativă post-transplant cu test pozitiv la virusul Epstein-Barr; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (Grupul Estic de Cooperare în Oncologie); TCH = transplant de celule hematopoietice; LDH = lactat dehidrogenază; max = maximum; min = minimum; TOS = transplant de organe solide; TOS-R+C = pacienți cu TOS la care s-au înregistrat eșecuri în cadrul terapiei cu rituximab și chimioterapie

^a Pacienții au fost tratați cu cel puțin o doză de Ebvallo.

^b Tipurile de TOS au inclus rinichii, inima, ficatul, plămânii, pancreasul, intestinale și transplantul multivisceral.

^c Procentele pentru scorurile ECOG și Lansky s-au bazat pe numărul de pacienți din grupa de vârstă corespunzătoare.

^d Riscul de boală pentru pacienții cu BLPT a fost evaluat la momentul inițial folosind indicele de prognostic adaptat la BLPT (bazat pe vârstă, scorul ECOG și nivelul LDH din ser).

^e Morfologiile care nu reprezentau clar LDCBM sau limfom plasmablastic au fost clasificate ca Altele și au fost compatibile cu BLPT.

^f Regimurile de chimioterapie puteau fi combinate, de asemenea, cu rituximab sau alți agenți de imunoterapie.

Criteriul final principal de eficacitate a fost rata de răspuns obiectiv (RRO), conform evaluării prin adjudecare independentă a răspunsului oncologic (independent oncologic response adjudication – IORA) folosind criteriile de clasificare Lugano cu modificarea răspunsului limfomului la criteriile de terapie imunomodulatoare (lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria – LYRIC). RRO a fost obținută după administrarea Ebvallo, cu până la 2 niveluri diferite de restricție HLA (o schimbare a restricției). Pentru fiecare pacient, Ebvallo a fost selectat din inventarul de produse existent, în funcție de restricționarea HLA adecvată. Planul de tratament a constat în administrarea Ebvallo prin injecție intravenoasă la concentrația de 2×10^6 celule T viabile/kg în zilele 1, 8 și 15, urmat de observație până în ziua 35, răspunsul fiind evaluat în ziua 28 sau într-o zi apropiată de

aceasta. Numărul de cicluri cu Ebvallo administrate pacienților a fost determinat de răspunsul la tratament, conform Tabelului 1 (vezi pct. 4.2). Șaptesprezece (39,5%) pacienți au necesitat tratament cu un lot de Ebvallo cu un nivel diferit de restricție HLA (schimbarea restricției). Din acești 17 pacienți, la 15 s-a efectuat o schimbare de restricție, la 2 s-au efectuat 2 schimbări de restricție și 5 (29,4%) pacienți au obținut un prim răspuns după prima schimbare de restricție. Tabelul 4 rezumă rezultatele de eficacitate din cohortele TOS-R+C și TCH indicate.

Tabelul 4: Rezumatul rezultatelor de eficacitate din studiul ALLELE din cohortele TOS-R+C și TCH

	Ebvallo TOS BLPT EBV⁺ ^a	Ebvallo TCH BLPT EBV⁺ ^a
	După rituximab și chimioterapie (N = 16)	După rituximab (N = 14)
Rată de răspuns obiectiv^{b,c}, n (%)	9 (56,3)	7 (50,0)
Î 95%	29,9; 80,2	23,0; 77,0
Cel mai bună răspuns general^c, n (%)		
Răspuns complet	5 (31,3)	6 (42,9)
Răspuns parțial	4 (25,0)	1 (7,1)
Boală stabilă	0	3 (21,4)
Progresie a bolii	4 (25,0)	2 (14,3)
Neevaluabilă	3 (18,8)	2 (14,3)
Timp până la răspuns^c (primul răspuns complet sau răspuns parțial)		
Timp median (min, max) până la răspuns, luni	1,1 (0,7; 4,1)	1,0 (1,0; 4,7)
Durata răspunsului^c		
Monitorizare ulterioară mediană (min, max) a răspunsului, luni	2,3 (0,8; 15,2)	15,9 (1,3; 23,3)
DR mediană, luni (Î 95%)	15,2 (0,8; 15,2)	23,0 (15,9; NE))
Pacienți cu răspuns de durată (DR > 6 luni), n	4	6
Durata mediană a răspunsului complet, luni (Î 95%)	14,1 (6,8; NE)	23,0 (15,9; NE)

Î = interval de încredere; DR = durata răspunsului; BLPT EBV⁺ = boală limfoproliferativă post-transplant cu test pozitiv la virusul Epstein-Barr; TCH = transplant de celule hematopoietice; KM = Kaplan-Meier; max = maximum; min = minimum; NE = neestimabil; RGS = rata generală de supraviețuire; TOS = transplant de organe solide; TOS-R+C = pacienți cu TOS la care s-au înregistrat eșecuri în cadrul terapiei cu rituximab și chimioterapie

^a Pacienții au fost tratați cu cel puțin o doză de Ebvallo.

^b Rata de răspuns obiectiv a reprezentat proporția pacienților care au obținut un răspuns (complet sau parțial).

^c Răspuns evaluat prin adjudecare independentă a răspunsului oncologic (independent oncologic response adjudication – IORA).

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Pe baza unor date limitate, nu s-au observat diferențe generale de eficacitate între pacienții cu vârsta ≥ 65 de ani și pacienții mai tineri. Șaptesprezece pacienți au avut vârsta între ≥ 65 și < 75 de ani, 3 pacienți au avut vârsta între ≥ 75 și < 85 de ani, nu a fost niciun pacient cu vârsta de ≥ 85 de ani.

Copii și adolescenți

Au fost incluși copii și adolescenți cu BLPT EBV⁺ cu vârsta de cel puțin 2 ani, care au fost tratați cu Ebvallo. Opt pacienți au avut vârsta între ≥ 2 și < 6 ani, 16 pacienți au avut vârsta între ≥ 6 și < 12 ani, 17 pacienți au avut vârsta între ≥ 12 și < 18 ani. Pe baza unor date limitate, rezultatele de eficacitate și siguranță la copii și adolescenți au corespuns cu cele de la adulți.

Agentia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ebvallo la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul bolii limfoproliferative post-transplant cu test pozitiv la virusul Epstein-Barr (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

În momentul administrării Ebvallo, limfocitele T citotoxice anti-EBV circulante prezintă o creștere mediană de 1,33 ori de la nivelul de referință la expansiunea maximă. Pacienții cu răspuns au o creștere mediană de 1,74 ori, pe când cei fără răspuns au o reducere mediană de 0,67 ori. Momentul efectiv al acestei expansiuni variază semnificativ de la un pacient la altul; s-a demonstrat, însă, că expansiunea maximă se corelează cu răspunsul la Ebvallo.

Ebvallo este un medicament care conține celule T expandate *ex vivo* care nu sunt modificate genetic. Prin urmare, tipul medicamentului și indicația de utilizare a acestuia sunt de așa natură, încât nu permit studiile convenționale precum cele de absorbție, distribuție, metabolizare și excreție.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală și hepatică

Siguranța și eficacitatea tabletecelor nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică severă. Cu toate acestea, este foarte puțin probabil ca insuficiența renală sau hepatică să influențeze farmacocinetica tabletecelor.

5.3 Date preclinice de siguranță

Ebvallo constă în celule T umane care nu sunt modificate genetic; prin urmare, analizele *in vitro* și studiile pe modele *ex vivo* sau modele *in vivo* nu pot evalua și anticipa cu precizie caracteristicile toxicologice ale acestui medicament la oameni. Prin urmare, pentru Ebvallo nu s-au efectuat studii convenționale de toxicologie, carcinogenitate, genotoxicitate, mutagenitate și toxicitate asupra funcției de reproducere.

Studiile efectuate pe modele animale cu imunodeficiență pentru BLPT EBV⁺ nu au scos în evidență semne de toxicitate (de exemplu, pierderi de funcție sau de greutate) asociate cu o singură doză de Ebvallo.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Dimetilsulfoxid
Albumină din ser uman
Ser fiziologic tamponat cu fosfat

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

6 ani, în condițiile depozitării în faza de vapori a azotului lichid, la ≤ -150 °C. Data de fabricație (DF) a lotului de medicamente este indicată pe flacon. Data de expirare este indicată pe fișa cu informațiile lotului (FIL) și pe cutie.

Medicamentul trebuie decongelat și diluat în interval de 1 oră de la începerea decongelării. Administrarea trebuie efectuată în interval de 3 ore de la începerea decongelării (vezi pct. 6.6).

Ebvallo conține 10% DMSO. Ebvallo trebuie injectat pacientului cât mai curând posibil după decongelare.

A se păstra la temperaturi între 15 °C și 25 °C după finalizarea decongelării și diluării. A se proteja medicamentul de lumină. A nu se recongela. A nu se iradia.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Cutia cu Ebvallo trebuie păstrată în faza de vapori a azotului lichid, la ≤ -150 °C, până în momentul imediat anterior pregătirii pentru administrare. Dispozitivul de transport în vapori de azot lichid poate menține temperatura adecvată până la administrarea programată, grație etanșeității sale. Temperatura trebuie monitorizată regulat. Sunt permise trei variații termice, de până la -80 °C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după decongelare și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ebvalo se comercializează în flacoane cu dop din copolimer de ciclo-olefină, de 2 ml, cu incintă din elastomer termoplastice, conținând 1 ml volum administrabil de dispersie de celule.

Cutia conține un număr variabil de flacoane (între 1 flacon și 6 flacoane), conform dozei necesare pentru fiecare pacient în parte.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauțiile care trebuie adoptate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Acest medicament conține celule umane. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Ebvallo trebuie să adopte precauții adecvate (utilizarea mănușilor și ochelarilor) pentru a preveni riscul de transmitere a bolilor infecțioase.

Pregătirea înainte de administrare

Identitatea pacientului trebuie să corespundă identificatorilor pacientului (Număr Pierre Fabre de identificare a pacientului (PFPIN) și datele spitalului în care se efectuează tratamentul) sau fișei cu informații privind lotul (FIL) de Ebvallo și informațiilor de pe cutie. Corespondența medicament-pacient trebuie confirmată prin compararea informațiilor din FIL cu 1) cutia (PFPIN și FDP (număr medicament finit) - trebuie să corespundă) și 2) eticheta flaconului (numărul de lot și datele personale ale donatorului trebuie să corespundă). Nu pregătiți și nu administrați Ebvallo dacă identitatea pacientului sau corespondența medicament-pacient nu poate fi confirmată. Înainte de decongelare, asigurați-vă că efectuați calculele necesare pentru stabilirea dozei (vezi pct. 4.2), că toate materialele necesare pentru pregătirea dozei sunt disponibile și că pacientul se află în unitatea medicală și a fost evaluat clinic.

Materiale necesare pentru pregătirea dozei

- Seringi sterile:
 - Seringă de dozare (alegeți o seringă suficient de mare pentru cantitatea de solvent necesară [vezi *Pregătirea solventului*] și volumul dispersiei de celule)
 - Seringă de aspirare a medicamentului [alegeți o seringă care poate măsura adecvat volumul calculat de dispersie de celule necesar și este suficient de mare pentru acesta (vezi pct. 4.2)]
- Solventul (soluție injectabilă sterilă, apirogenă, cu electroliți multipli, de tip 1 pH 7,4)
- Dispozitive aseptice pentru transferarea medicamentului (ace de seringă de calibru 18, fără filtru, adaptor Luer Lock, capac fără filet Luer Lock)

Pregătirea solventului

- Alegeți volumul corespunzător de solvent (30 ml pentru pacienți cu greutate ≤ 40 kg; 50 ml pentru pacienți cu greutate > 40 kg).
- Aspirați aseptice volumul ales de solvent în seringă de dozare.

Decongelarea

- Procesul de decongelare a Ebvallo poate începe odată ce pacientul se află în unitatea medicală și a fost evaluat clinic.
- Scoateți cutia din faza de vapori a azotului lichid la ≤ -150 °C.
- Flaconul congelat (flacoanele congelate) de Ebvallo trebuie introdus(e) într-o pungă sterilă în timpul decongelării, pentru a îl (le) proteja de contaminări, iar apoi decongelat(e) în poziție verticală, în baie de apă la 37 °C sau într-o cameră de decongelare uscată.
- Notați ora de începere a decongelării. În timpul decongelării medicamentului, rotiți ușor flaconul (flacoanele) de medicament, până când confirmați prin inspecție că sunt complet decongelate (aproximativ 2,5–15 minute). Medicamentul trebuie scos din dispozitivul de decongelare imediat ce decongelarea este finalizată.
- Pregătirea dozei trebuie efectuată în interval de 1 oră de la începutul decongelării.
- Odată decongelat sau pregătit, medicamentul nu trebuie recongelat. A nu se iradia.

Diluarea și pregătirea dozei

- Răsturnați ușor flaconul (flacoanele) până la amestecarea dispersiei de celule.
- Aspirați aseptice volumul de dispersie de celule necesar din flaconul (flacoanele) cu medicament furnizat(e) în seringă de aspirare, folosind un ac de calibru 18, fără filtru (vezi pct. 4.2).
- Transferați aseptice dispersia de celule din seringă de aspirare în seringă de dozare (umplută anterior cu solvent). Asigurați-vă că întregul conținut este transferat din seringă de aspirare.
- Inspectați medicamentul Ebvallo diluat din seringă de dozare: dispersia de celule trebuie să aibă aspectul unei soluții translucide, tulburi. Dacă apar formațiuni solide vizibile, continuați să amestecați ușor soluția. Formațiunile solide de material celular de mici dimensiuni se vor dizolva prin amestecare manuală ușoară.
- Păstrați Ebvallo la o temperatură între 15 °C și 25 °C în timpul pregătirii și administrării dozei. Pregătirea dozei trebuie efectuată în interval de 1 oră de la începutul decongelării. Administrarea trebuie efectuată în interval de 3 ore de la începutul decongelării. Ebvallo conține 10% DMSO. Ebvallo trebuie injectat pacientului cât mai curând posibil după decongelare.

Măsuri de protecție în caz de expunere accidentală

În caz de expunere accidentală, urmați regulile locale de manipulare a materialelor de origine umană, care pot include spălarea pielii contaminate și îndepărtarea obiectelor de îmbrăcăminte contaminate. Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Ebvallo trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

Precauțiile care trebuie adoptate pentru eliminarea medicamentului la deșuri

Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Ebvallo (deșuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșuri potențial infecțioase, în conformitate cu regulile locale de manipulare a materialelor de origine umană.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1700/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 16 decembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

**A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologice active

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

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

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a asigura monitorizarea adecvată a siguranței și eficacității tablecleucel în tratamentul pacienților cu BLPT EBV ⁺ , DAPP va furniza actualizări anuale cu privire la orice noi informații privitoare la siguranța și eficacitatea tablecleucel.	Anual (cu reevaluare)
Studiu neintervențional privind siguranța post-autorizare (PASS): Un studiu observațional privind siguranța post-autorizare pentru a descrie siguranța și eficacitatea tablecleucel la pacienții cu boală limfoproliferativă post-transplant cu test pozitiv la virusul Epstein-Barr într-un scenariu din lumea reală, în Europa.	Depunerea protocolului: în termen de 3 luni de la autorizarea de punere pe piață Rapoarte privind evoluția studiului: anual (cu reevaluare)
Pentru a caracteriza în continuare eficacitatea și siguranța pe termen lung a tablecleucelului la pacienții cu BLPT EBV ⁺ , deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să prezinte rezultatele finale ale studiului ATA129-EBV-302 în curs de desfășurare: un studiu de fază 3, multicentric, în regim deschis, cu privire la administrarea tablecleucel la subiecți cu transplant de organe solide sau de celule hematopoietice alogene cu boală limfoproliferativă post-transplant cu test pozitiv la virusul Epstein-Barr, după eșecul terapiei cu rituximab sau rituximab și chimioterapie.	Rapoarte interimare: cu reevaluare anuală CSR final: decembrie 2027

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ celule/ml, dispersie injectabilă
tabelecleucel (celule T viabile specifice pentru EBV)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Imunoterapie alogenă cu celule T specifice virusului Epstein-Barr (EBV). Fiecare flacon conține un volum administrabil de 1 ml, la o concentrație de $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ celule T viabile/ml de dispersie injectabilă.
Acest medicament conține celule de origine umană.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: dimetilsulfoxid, albumină din ser uman, ser fiziologic tamponat cu fosfat. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Dispersie injectabilă

Cutia conține o singură doză (între 1 flacon și 6 flacoane), în funcție de doza necesară fiecărui pacient în parte. Fiecare flacon conține un volum administrabil de 1 ml.
Pentru calcularea dozei pacientului, consultați concentrația efectivă și fișa cu informații a lotului (FIL).

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Decongețați flacoanele doar dacă pacientul este prezent și așteaptă administrarea dozei.

Înainte de decongelare, asigurați următoarele:

1. Identificatorii pacientului și corespondența medicament-pacient sunt confirmate
2. Calculele dozei sunt finalizate
3. Sunt disponibile materialele necesare
4. Pacientul este pregătit pentru administrarea dozei

Pentru administrare intravenoasă după diluare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra congelat în faza de vapori a azotului lichid, la $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$, până în momentul imediat anterior pregătirii pentru administrare. A nu se recongela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine de origine umană. Medicamentele utilizate sau deșeurile trebuie eliminate în conformitate cu regulile locale privind gestionarea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franța

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1700/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

PFPIN:
Datele spitalului în care se efectuează tratamentul:
Număr de lot:
Număr FDP:
Număr de flacoane:
Concentrație efectivă: $X,X \times 10^7$ celule T viabile/ml
Datele personale ale donatorului:

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Nu este cazul.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

Nu este cazul.

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ celule/ml, dispersie injectabilă
tabelecleucel (celule T viabile specifice pentru EBV)
Utilizare i.v.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE, CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

Lot XXXXXXXXXXXX
Datele personale ale donatorului XXXX-XXXX-X

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

MFD
Alogen

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE FIȘA CU INFORMAȚII DESPRE LOT (FIL)
INCLUSĂ ÎN FIECARE TRANSPORT DESTINAT UNUI SINGUR PACIENT**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ celule/ml, dispersie injectabilă
tabelecleucel (celule T viabile specifice pentru EBV)

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Imunoterapie alogenă cu celule T specifice virusului Epstein-Barr (EBV). Fiecare flacon conține un volum administrabil de 1 ml, la o concentrație de $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ celule T viabile/ml de dispersie injectabilă.

Acest medicament conține celule de origine umană.

Pentru calcularea dozei pacientului, consultați concentrația efectivă indicată mai jos.

3. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ ȘI DOZA DE MEDICAMENT

CALCULUL DOZEI PACIENTULUI

Volumul de solvent de utilizat (ml) _____

Greutatea pacientului (kg) _____

× doza țintă (2×10^6 celule T viabile/kg) =

Celule T viabile de administrat _____

÷

Concentrația efectivă (celule T viabile/ml) _____

=

Volumul necesar de dispersie de celule decongelată (ml) _____

4. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Decongelați flacoanele doar dacă pacientul este prezent și așteaptă administrarea dozei.

Înainte de decongelare, asigurați următoarele:

1. Identificatorii pacientului și corespondența medicament-pacient sunt confirmate
2. Calculele dozei sunt finalizate
3. Sunt disponibile materialele necesare
4. Pacientul este pregătit pentru administrarea dozei

Pentru administrare intravenoasă după diluare.

5. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Păstrați acest document și asigurați-vă că îl aveți la îndemână atunci când pregătiți administrarea Ebvallo.

6. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra congelat în faza de vapori a azotului lichid, la $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$, până în momentul imediat anterior pregătirii pentru administrare. A nu se recongela.

Securitatea transportului și calitatea medicamentului în timpul transportului sunt monitorizate de furnizorii de servicii de transport și expediție. În momentul pregătirii dozei, trebuie confirmată păstrarea medicamentului la $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. În plus, corespondența medicament-pacient trebuie confirmată prin compararea informațiilor din acest document cu 1) cutia (numerele PFPIN și FDP trebuie să corespundă) și 2) eticheta flaconului (numărul de lot și CNP-ul donatorului trebuie să corespundă).

7. DATA DE EXPIRARE ȘI ALTE INFORMAȚII SPECIFICE LOTULUI**INFORMAȚII PRIVIND LOTUL FURNIZAT**

Următorul lot a fost fabricat și inclus în acest transport:

Număr de lot		
CNP donator		
Număr medicament finit (finished drug product – FDP)		
Număr de flacoane		
Concentrația efectivă (celule T viabile/ml)		
Data de expirare		
Markeri celulari pentru citomegalovirus (CMV) donator/donați	Anticorpi IgM	
	Anticorpi IgG	
	Test acid nucleic (NAT)	

PROFIL HLA AL LOTULUI DE MEDICAMENT (restricțiile cu roșu aldin)

HLA	ALELE 1	ALELE 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

8. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Acest medicament conține celule sanguine de origine umană. Medicamentele utilizate sau deșeurile trebuie eliminate în conformitate cu regulile locale privind gestionarea deșeurilor provenite din materiale de origine umană.

9. CODURILE DONAȚIEI ȘI MEDICAMENTULUI

INFORMAȚIILE PACIENTULUI

Număr PIERRE FABRE de identificare a pacientului (PFPIN)	
Identificator instituțional al pacientului	
Greutate pacient (kg)	
SEC	

10. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavar
Franța

11. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1700/001

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ celule/ml, dispersie injectabilă
tabelecleucel (celule T viabile specifice pentru EBV)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vă fi administrat acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ebvallo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ebvallo
3. Cum se administrează Ebvallo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ebvallo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ebvallo și pentru ce se utilizează

Ebvallo conține substanța activă tabelecleucel.

Tabelecleucel este o imunoterapie alogenă cu celule T. Se numește imunoterapie alogenă deoarece celulele sanguine utilizate pentru a produce acest medicament provin de la donatori umani, care nu sunt înrudiți cu pacientul aflat sub tratament. Ebvallo se produce în laborator, din celule T (un tip de leucocite) provenite de la un donator sănătos, care este imun la virusul Epstein-Barr. Aceste celule au fost selectate individual pentru a fi compatibile cu pacientul căruia i se administrează Ebvallo. Ebvallo este administrat prin injecție într-o venă.

Ebvallo este utilizat pentru a trata un tip rar de cancer numit boală limfoproliferativă post-transplant cu test pozitiv la virusul Epstein-Barr (BLPT EBV⁺) la adulți și copii cu vârsta de cel puțin 2 ani. La unele persoane, această afecțiune apare la luni sau ani după efectuarea unui transplant. Înainte de a li se administra Ebvallo, pacienții au utilizat deja un tratament cu alte medicamente pentru această afecțiune, cum ar fi anticorpi monoclonali sau chimioterapie.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ebvallo

Nu trebuie să vi se administreze Ebvallo

- dacă sunteți alergic la tabelecleucel sau oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Dacă aveți motive să credeți că sunteți alergic(ă), cereți sfatul medicului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Ebvallo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă:

- vi s-a efectuat un transplant de organ solid sau un transplant de măduvă osoasă, astfel încât medicul dumneavoastră să vă poată monitoriza pentru semne și simptome de respingere a transplantului.
- aveți vârsta de 65 de ani sau peste, astfel încât medicul dumneavoastră să vă poată monitoriza pentru reacții adverse grave. Ebvallo trebuie utilizat cu precauție la pacienții vârstnici.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale după ce vi se administrează Ebvallo dacă:

- prezentați semnele și simptomele unei reacții de exacerbare tumorală. În funcție de localizarea tumorii, Ebvallo poate cauza o reacție adversă numită reacție de exacerbare tumorală. Tumora sau ganglionii limfatici măriți pot deveni brusc dureroși sau dimensiunea acestora poate crește, putând cauza probleme pentru organele din apropierea tumorii. Reacția de exacerbare tumorală survine, în general, în primele câteva zile după administrarea medicamentului Ebvallo. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza după primele câteva doze pentru a vedea dacă tumora sau ganglionul limfatic prezintă o creștere suficient de mare pentru a cauza probleme. Medicul dumneavoastră vă poate da alte medicamente pentru a trata sau a preveni reacția de exacerbare tumorală.
- prezentați semnele și simptomele bolii „greșă contra gazdă” (BGCG), aceste simptome incluzând erupții pe piele, valori anormale ale enzimelor hepatice în sânge, îngălbenire a pielii, greață, vărsături, diaree și scaun cu sânge.
- prezentați semnele și simptomele unei reacții imune grave, numită sindrom de eliberare de citokine (SEC), cum ar fi febră, frisoane, tensiune arterială mică și dificultăți la respirație.
- prezentați semnele și simptomele unei reacții imune grave, numită sindrom de neurotoxicitate asociat cu celulele efectoare ale sistemului imun (SNACESI), cum ar fi un nivel scăzut de conștiență, confuzie, convulsii și inflamare a creierului.
- prezentați semnele și simptomele unor reacții asociate cu perfuzia, cum ar fi febra.

O componentă a Ebvallo, numită dimetilsulfoxid (DMSO), poate cauza o reacție alergică. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va monitoriza pentru a detecta semnele și simptomele unei reacții alergice. Vezi pct. 2 „Ebvallo conține sodiu și dimetilsulfoxid (DMSO)”.

Ebvallo este testat pentru prezența agenților infecțioși, dar se menține un risc mic de infecție. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va monitoriza pentru a detecta semnele și simptomele unei infecții și vă va administra tratamentul necesar.

După tratamentul cu Ebvallo, nu trebuie să donați sânge, organe, țesuturi sau celule.

Ebvallo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Înainte de a vi se administra Ebvallo, spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați medicamente cum ar fi cele de chimioterapie sau corticosteroizi. Dacă urmați chimioterapie, medicamentul poate afecta cât de bine funcționează Ebvallo. Dacă luați corticosteroizi, medicul dumneavoastră va reduce doza de corticosteroizi.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a vă fi administrat acest medicament. Acest lucru este necesar deoarece efectele medicamentului asupra femeilor gravide sau care alăptează nu sunt

cunoscute și pot exista efecte nedorite asupra copilului nenăscut sau alăptat. Ebvallo nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

- Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă după ce ați început tratamentul cu Ebvallo, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.
- Discutați cu medicul despre necesitatea contracepției.
- Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau planificați acest lucru. Medicul dumneavoastră vă va ajuta apoi să decideți dacă este mai bine să opriți alăptatul sau să întrerupeți utilizarea Ebvallo, ținând cont de beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu Ebvallo pentru mamă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Ebvallo are o influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Dacă observați schimbări în gândire sau în nivelul de conștiență după ce sunteți tratat(ă) cu acest medicament, nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje; de asemenea, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Ebvallo conține sodiu și dimetilsulfoxid (DMSO)

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament conține 100 mg DMSO per ml. Vezi pct. 2 „Atenționări și precauții”.

3. Cum se administrează Ebvallo

Ebvallo va fi întotdeauna administrat de un medic sau o asistentă medicală, într-un centru de tratament.

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va injecta Ebvallo într-o venă. În general, fiecare injecție durează 5–10 minute.

Fiecare ciclu de tratament are 35 de zile. Vi se va administra 1 injecție pe săptămână, timp de 3 săptămâni, urmate de aproximativ 2 săptămâni de monitorizare, pentru a vedea dacă aveți nevoie de mai mult de un ciclu. Medicul dumneavoastră va stabili numărul de cicluri pe care le veți urma, în funcție de modul în care boala dumneavoastră reacționează la Ebvallo.

Înainte de a vi se administra Ebvallo

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va monitoriza semnele vitale înainte de fiecare injecție.

După ce vi se administrează Ebvallo

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va monitoriza semnele vitale, inclusiv tensiunea arterială, timp de cca 1 oră după fiecare injecție.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Dacă manifestați oricare dintre reacțiile adverse de mai jos după ce vi se administrează Ebvallo, adresați-vă imediat medicului:

- Reacție de exacerbare tumorală, cu simptome precum dificultate la respirație, schimbări ale gândirii sau nivelului de conștiență, dureri în zona tumorii, ganglioni limfatici umflați și sensibili în zona tumorii, febră cu valori scăzute
- Boala „grefă contra gazdă” (BGCG), cu simptome precum erupții pe piele, valori anormale ale enzimelor hepatice în sânge, îngălbenire a pielii, greață, vărsături, diaree și scaun cu sânge

Alte reacții adverse posibile

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Febră
- Diaree
- Oboseală
- Greață (senzație de rău)
- Număr scăzut de globule roșii (anemie)
- Scădere a poftei de mâncare
- Valori scăzute ale sodiului în sânge
- Durere sau disconfort abdominal
- Număr scăzut de celule sanguine albe (inclusiv de neutrofile)
- Valori crescute ale enzimelor hepatice în sânge
- Constipație
- Valori crescute ale enzimei fosfatază alcalină în sânge
- Valori scăzute de oxigen
- Deshidratare
- Tensiune arterială mică
- Nas înfundat
- Erupții pe piele care se pot manifesta prin înroșire, mici umflături sau punji de puroi

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Amețeală
- Durere de cap
- Valori scăzute de magneziu, potasiu sau calciu în sânge
- Mâncărimi
- Frisoane
- Număr scăzut de celule sanguine albe (limfocite)
- Număr scăzut de celule sanguine albe (neutrofile), însoțit de febră
- Slăbiciune musculară
- Dureri, inflamații și rigiditate la nivelul articulațiilor
- Valori crescute ale creatininei în sânge
- Respirație șuierătoare
- Confuzie și dezorientare
- Dureri de spate
- Dureri musculare
- Infecții ale nasului și gâtului
- Dureri în piept
- Valori crescute ale lactat dehidrogenazei în sânge
- Inflamare a colonului
- Durere
- Număr scăzut de trombocite în sânge
- Balonare
- Delir
- Nivel scăzut de conștiență
- Bufeuri

- Inflamare a plămânilor
- Somnolență
- Bătăi rapide ale inimii
- Dureri la nivelul tumorii
- Valori scăzute ale fibrinogenului (o proteină implicată în coagularea sângelui) în sânge
- Flatulență
- Umflare
- Ulcer la nivelul pielii
- Culoare albastră a pielii, din cauza nivelului scăzut de oxigen
- Defecație dificilă sau dureroasă
- Deteriorare generală a sănătății fizice
- Amorteală, furnicături sau senzație de arsuri la nivelul mâinilor sau picioarelor
- Sângerare în plămâni
- Modificări ale culorii pielii
- Infecții ale pielii
- Distrugere a țesuturilor moi
- Tuse persistentă

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ebvallo

Este de responsabilitatea medicului dumneavoastră, a farmacistului sau a asistentei medicale să păstreze acest medicament și să elimine în mod corect orice medicament neutilizat. Următoarele informații sunt destinate profesioniștilor din domeniul sănătății.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare. Data de expirare este înscrisă pe fișa cu informațiile lotului (FIL) și pe cutie.

Păstrați Ebvallo congelat în faza de vapori a azotului lichid, la -150 °C sau la o temperatură mai scăzută, până în momentul în care acesta va fi decongelat în vederea administrării.

Medicamentul trebuie decongelat și diluat în interval de 1 oră de la începerea decongelării. Administrarea trebuie efectuată în interval de 3 ore de la începutul decongelării.

A se păstra la temperaturi între 15 °C și 25 °C după finalizarea decongelării și diluării. A se proteja medicamentul de lumină. A nu se recongela. A nu se iradia.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ebvallo

- Ebvallo conține tabelecleucel, într-o concentrație de cca $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ celule/ml.
- Celelalte componente (excipienți) sunt: dimetilsulfoxid, albumină din ser uman, ser fiziologic tamponat cu fosfat. Vezi pct. 2, „Ebvallo conține sodiu și dimetilsulfoxid (DMSO)”.

Cum arată Ebvallo și conținutul ambalajului

Ebvallo este o dispersie de celule injectabilă, translucidă, incoloră sau ușor gălbuie.

Ebvallo este furnizat în cutii individuale pentru fiecare pacient, care conțin între 1 flacon și 6 flacoane, conform dozei necesare fiecărui pacient în parte. Fiecare flacon conține 1 ml din acest medicament.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franța

Fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Este important să citiți întregul conținut al acestei proceduri înainte de a administra Ebvallo.

Precauțiile care trebuie adoptate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

- Acest medicament conține celule umane. Profesioniștii din domeniul sănătății care manipulează Ebvallo trebuie să adopte precauții adecvate (utilizarea mănușilor și ochelarilor) pentru a preveni riscul de transmitere a bolilor infecțioase.

Pregătirea înainte de administrare

- Identitatea pacientului trebuie să corespundă identificatorilor pacientului (Număr Pierre Fabre de identificare a pacientului (PFPIN) și datele spitalului în care se efectuează tratamentul) sau fișei cu informații privind lotul (FIL) de Ebvallo și informațiilor de pe cutie. Corespondența medicament-pacient trebuie confirmată prin compararea informațiilor din FIL cu 1) cutia (numerele PFPIN și FDP trebuie să corespundă) și 2) eticheta flaconului (numărul de lot și datele personale ale donatorului trebuie să corespundă). Nu pregătiți și nu administrați Ebvallo dacă identitatea pacientului sau corespondența produs-medicament nu poate fi confirmată. Înainte de decongelare, asigurați-vă că efectuați calculele necesare pentru stabilirea dozei, că toate materialele necesare pentru pregătirea dozei sunt disponibile și că pacientul se află în unitatea medicală și a fost evaluat clinic.

Calcularea dozei

- Consultați fișa cu informațiile despre lot (FIL) care însoțește medicamentul și cutia pentru informații privind concentrația de celule per flacon.
- Notă: Concentrația de celule T viabile din FIL și de pe cutie reprezintă concentrația efectivă din fiecare flacon. Aceasta poate fi diferită de concentrația nominală indicată pe eticheta flaconului, care nu trebuie utilizată pentru calculele de pregătire a dozei. Fiecare flacon conține 1 ml de volum administrabil.

Pregătirea solventului

- Alegeți volumul corespunzător de solvent (30 ml pentru pacienți cu greutate ≤ 40 kg; 50 ml pentru pacienți cu greutate > 40 kg).
- Aspirați aseptice volumul ales de solvent în seringă de dozare.

Decongelarea

- Procesul de decongelare a Ebvallo poate începe odată ce pacientul se află în unitatea medicală și a fost evaluat clinic.
- Scoateți cutia din faza de vapori a azotului lichid la ≤ -150 °C.
- Flaconul congelat (flacoanele congelate) de Ebvallo trebuie introdus(e) într-o pungă sterilă în timpul decongelării, pentru a îl (le) proteja de contaminări, iar apoi decongelat(e) în poziție verticală, în baie de apă la 37 °C sau într-o cameră de decongelare uscată.
- Notați ora de începere a decongelării. În timpul decongelării medicamentului, rotiți ușor flaconul (flacoanele) de medicament, până când confirmați prin inspecție că sunt complet decongelate (cca 2,5–15 minute). Medicamentul trebuie scos din dispozitivul de decongelare imediat ce decongelarea este finalizată.
- Pregătirea dozei trebuie efectuată în interval de 1 oră de la începutul decongelării.
- Odată decongelat sau pregătit, medicamentul nu trebuie recongelat. A nu se iradia.

Diluarea și pregătirea dozei

- Răsturnați ușor flaconul (flacoanele) până la amestecarea dispersiei de celule.
- Aspirați aseptice volumul de dispersie de celule necesar din flaconul (flacoanele) cu medicament furnizat(e) în seringă de aspirare, folosind un ac de calibru 18, fără filtru.
- Transferați aseptice dispersia de celule din seringă de aspirare în seringă de dozare (umplută anterior cu solvent). Asigurați-vă că întregul conținut este transferat din seringă de aspirare.
- Inspectați medicamentul Ebvallo diluat din seringă de dozare: dispersia de celule trebuie să aibă aspectul unei soluții translucide, tulburi. Dacă apar formațiuni solide vizibile, continuați să amestecați ușor soluția. Formațiunile solide de material celular de mici dimensiuni se vor dizolva prin amestecare manuală ușoară.
- Păstrați Ebvallo la o temperatură între 15 °C și 25 °C în timpul pregătirii și administrării dozei. Pregătirea dozei trebuie efectuată în interval de 1 oră de la începutul decongelării. Administrarea trebuie efectuată în interval de 3 ore de la începutul decongelării. Ebvallo conține 10% DMSO. Ebvallo trebuie injectat pacientului cât mai curând posibil după decongelare.

Administrare

- Administrați Ebvallo intravenos, într-o singură doză, după diluare.
- Conectați seringă cu medicament finit la cateterul intravenos al pacientului și administrați injecția pe parcursul a 5–10 minute.
- Odată ce Ebvallo este complet eliminat din seringă, purjați linia pentru administrare intravenoasă cu ≥ 10 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%).

Măsuri de protecție în caz de expunere accidentală

În caz de expunere accidentală, urmați regulile locale de manipulare a materialelor de origine umană, care pot include spălarea pielii contaminate și îndepărtarea obiectelor de îmbrăcăminte contaminate.

Suprafețele de lucru și materialele care ar fi putut intra în contact cu Ebvallo trebuie decontaminate cu un dezinfectant adecvat.

Precauțiile care trebuie adoptate pentru eliminarea medicamentului la deșeuri

Medicamentul neutilizat și toate materialele care au intrat în contact cu Ebvallo (deșeuri solide și lichide) trebuie manipulate și eliminate ca deșeuri potențial infecțioase, în conformitate cu regulile locale de manipulare a materialelor de origine umană.