

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$ celic/ml disperzija za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

2.1 Splošen opis

Ebvallo (tabeleklevcel) je imunoterapija z alogenskimi celicami T, specifičnimi za virus Epstein-Barr (EBV), ki cilja in odstranjuje celice, pozitivne na EBV, na način, omejen s humanim levkocitnim antigenom (HLA). Tabeleklevcel se izdeluje iz celic T, pridobljenih pri človeških darovalcih. Vsaka serija zdravila Ebvallo je preizkušena glede specifičnosti lize tarčnih celic, okuženih z virusom EBV (EBV⁺), omejitve celic T s HLA pri specifični lizi in preverjanja nizke aloreaktivnosti. Serija zdravila Ebvallo se za vsakega bolnika izbere iz obstoječe zaloge zdravil na osnovi ustrezne omejitve HLA.

2.2 Kakovostna in količinska sestava

Vsaka viala vsebuje 1 ml uporabne količine zdravila Ebvallo s koncentracijo $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$ viabilnih celic T/ml disperzije za injiciranje. Kvantitativni podatki v zvezi z dejansko koncentracijo, profilom HLA in izračunom odmerka za bolnika so podani v dokumentu z informacijami o seriji (LIS – lot information sheet), ki je priložen transportnemu zabojniku.

Skupno število vial v eni škatli (od 1 viala do 6 vial) ustreza zahtevi glede odmerjanja za posameznega bolnika glede na njegovo telesno maso (glejte poglavji 4.2 in 6.5).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 100 mg dimetilsulfoksida (DMSO) na ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Disperzija za injiciranje

Prosojna, brezbarvna do rahlo rumena celična disperzija.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ebvallo je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih in pediatričnih bolnikov, ki so stari 2 leti ali več, z relapsno ali refraktorno posttransplantacijsko limfoproliferativno boleznijo kot posledico okužbe z virusom Epstein-Barr (EBV⁺ PTLD – Epstein-Barr virus positive post-transplant lymphoproliferative disease), ki so predhodno že prejeli vsaj eno terapijo. Pri bolnikih s presaditvijo solidnega organa predhodna terapija vključuje kemoterapijo, razen če je kemoterapija neprimerna.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Ebvallo je treba dajati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka, v nadzorovanem okolju, v katerem je na voljo ustrezna oprema za obravnavo neželenih učinkov, vključno z učinki, pri katerih so potrebni nujni ukrepi.

Odmerjanje

Med zdravljenjem se dajejo večkratni odmerki v obliki injekcij, ki vsebujejo disperzijo viabilnih celic T v eni viali ali več vialah.

Priporočeni odmerek zdravila Ebvallo vsebuje 2×10^6 viabilnih celic T na kg bolnikove telesne mase.

Izračun odmerkov

Telesna masa bolnika (kg) $\times$ ciljni odmerek (2×10^6 viabilnih celic T/kg) = število viabilnih celic T za aplikacijo

Število viabilnih celic T za uporabo $\div$ dejanska koncentracija (viabilne celice T/ml)* = potrebna prostornina odtaljene celične disperzije (ml)**

* Za informacije v zvezi z dejansko koncentracijo celic v viali glejte priloženi dokument z informacijami o seriji (LIS) in škatlo.

** Za prostornino odtaljene celične disperzije je potrebno redčenje, glejte poglavje 6.6.

Opomba: Koncentracija viabilnih celic T, navedena v dokumentu z informacijami o seriji (LIS) in na škatli je dejanska koncentracija v vsaki viali. Lahko se razlikuje od nazivne koncentracije, navedene na nalepki vial, ki se je ne sme uporabljati pri izračunu za pripravo odmerka. Vsaka viala vsebuje 1 ml uporabne količine.

Zdravilo se daje v več 35-dnevnih ciklih, med katerimi bolniki prejmejo zdravilo Ebvallo 1., 8. in 15. dan, nato pa sledi opazovanje do 35. dneva. Odziv se oceni približno na 28. dan.

Število ciklov uporabljenega zdravila se določi glede na odziv na zdravljenje, ki je prikazan v preglednici 1. Če ni dosežen popoln ali delni odziv, se lahko pri bolnikih uporabi druga serija zdravila Ebvallo z drugačno omejitvijo HLA (do 4 različne omejitve), ki se izbere iz obstoječe zaloge zdravil.

Preglednica 1: Algoritem zdravljenja

Doseženi odziv ^a	Ukrep
Popoln odziv	Predpišite še en cikel zdravila Ebvallo z enako omejitvijo HLA. Če bolnik doseže 2 zaporedna popolna odziva (najboljši odziv), ni priporočeno nadaljnje zdravljenje z zdravilom Ebvallo.
Delni odziv	Predpišite še en cikel zdravila Ebvallo z enako omejitvijo HLA. Če bolnik doseže 3 zaporedne delne odzive (najboljši odziv), nadaljnje zdravljenje z zdravilom Ebvallo ni priporočeno.
Stabilna bolezen	Predpišite še en cikel zdravila Ebvallo z enako omejitvijo HLA. Če je rezultat naslednjega cikla spet stabilna bolezen, predpišite zdravilo Ebvallo z drugačno omejitvijo HLA.
Napredovala bolezen	Predpišite še en cikel zdravila Ebvallo z drugačno omejitvijo HLA.
Nedoločljiv odziv	Predpišite še en cikel zdravila Ebvallo z enako omejitvijo HLA. Če je rezultat naslednjega cikla spet nedoločljiv odziv, predpišite zdravilo Ebvallo z drugačno omejitvijo HLA.

^a Popoln odziv ob koncu cikla, ki mu sledi delni odziv ali drug odziv pri katerem koli nadaljnjem ciklu, se obravnava kot napredovala bolezen.

Spremljanje

Priporočljivo je spremljanje vitalnih znakov neposredno pred vsakim injiciranjem zdravila Ebvallo, 10 minut po koncu injiciranja in 1 uro po začetku injiciranja (glejte poglavje 4.4).

Izpuščeni odmerki

Če bolnik izpusti odmerek, je treba dati izpuščeni odmerek takoj, ko je to razumno mogoče.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Pri bolnikih, starih ≥ 65 let, ni potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 5.1). Zdravilo Ebvallo je treba pri starejših bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Okvara jeter in ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic ni potrebna prilagoditev odmerka (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Odmerjanje in uporaba pri pediatričnih bolnikih, starih 2 leti ali več, poteka enako kot pri odraslih bolnikih.

Varnost in učinkovitost zdravila Ebvallo pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 2 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Ebvallo je namenjeno samo za intravensko uporabo.

Dajanje

- Po redčenju dajte zdravilo Ebvallo intravensko kot enkratni odmerek.
- Priklopite brizgo s končnim zdravilom na bolnikov intravenski kateter in injicirate od 5 do 10 minut.
- Ko je zdravilo Ebvallo popolnoma iztisnjeno iz brizge, sperite intravensko pot z ≥ 10 ml raztopine natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %).

Za podrobna navodila glede priprave, nenamerne izpostavljenosti in odstranjevanja zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Upoštevati je treba zahteve glede sledljivosti zdravil za napredno zdravljenje na celični osnovi. Za zagotavljanje sledljivosti je treba ime zdravila, številko serije in ime bolnika, ki uporablja zdravilo, hraniti še 30 let po datumu izteka roka uporabnosti zdravila.

Reakcija izbruha tumorja

Pri uporabi zdravila Ebvallo se je pojavila reakcija izbruha tumorja (TFR – tumour flare reaction), običajno v prvih nekaj dneh po začetku zdravljenja. TFR pomeni akutno vnetno reakcijo na mestih tumorja, kar lahko vključuje nenadno ali boleče povečanje velikosti tumorja ali povečanje bezgavk, povezanih z boleznijo. TFR je lahko videti kot napredovanje bolezni.

Pri bolnikih z visoko tumorsko obremenitvijo pred zdravljenjem obstaja tveganje za hudo obliko TFR. Glede na mesto tumorja ali limfadenopatije se lahko zaradi učinka mase tumorja pojavijo zapleti (npr. dihalna stiska ali kognitivne motnje), kot je kompresija/obstrukcija okoliških anatomskih struktur. Pri bolnikih, pri katerih lahko mesto tumorja povzroči zaplete, pred uporabo zdravila Eivallo razmislite o analgetikih, nesteroidnih protivnetnih zdravilih ali lokalizirani radioterapiji. Bolnike je treba pozorno spremljati glede znakov in simptomov TFR, predvsem med prvim ciklom.

Bolezen presadka proti gostitelju

Po zdravljenju z zdravilom Eivallo so poročali o pojavu bolezni presadka proti gostitelju (GvHD – graft-versus-host disease). To je lahko bolj povezano z zmanjšanjem ali prekinitvijo imunosupresivnih terapij za zdravljenje PTLT in ne toliko z neposrednim delovanjem zdravila Eivallo. Razmislite o koristih zdravljenja z zdravilom Eivallo v primerjavi s tveganjem za pojav GvHD. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov GvHD, kot so kožni izpuščaj, nenormalne vrednosti jetrnih encimov v krvi, zlatenica, navzea, bruhanje, diareja in kri v blatu.

Zavrnitev presajenega solidnega organa

Po zdravljenju z zdravilom Eivallo so poročali o zavrnitvi presajenega solidnega organa. Pri bolnikih s presaditvijo solidnega organa se lahko pri zdravljenju z zdravilom Eivallo poveča tveganje za zavrnitev presadka. To je lahko bolj povezano z zmanjšanjem ali prekinitvijo imunosupresivnih terapij za zdravljenje PTLT in ne toliko z neposrednim delovanjem zdravila Eivallo. Pred začetkom zdravljenja razmislite o koristih zdravljenja z zdravilom Eivallo v primerjavi s tveganjem za zavrnitev presajenega solidnega organa. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov zavrnitve presajenega solidnega organa.

Zavrnitev presajenega kostnega mozga

Obstaja morebitno tveganje za zavrnitev presajenega kostnega mozga zaradi humoralne ali celično posredovane imunske reakcije. V kliničnih študijah niso poročali o nobenem dogodku zavrnitve presajenega kostnega mozga. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov zavrnitve presajenega kostnega mozga.

Sindrom sproščanja citokinov

Po zdravljenju z zdravilom Eivallo so poročali o pojavu sindroma sproščanja citokinov (CRS – cytokine release syndrome). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov CRS, kot so pireksija, mrzlica, hipotenzija in hipoksija. Pri diagnosticiranju CRS je treba izključiti druge možne vzroke sistemskega vnetnega odziva, vključno z okužbo. CRS je treba obravnavati po zdravniški presoji, glede na bolnikovo klinično sliko.

Sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami

Po zdravljenju z zdravilom Eivallo so poročali o pojavu sindroma nevrotoksičnosti, povezanega z imunskimi efektorskimi celicami (ICANS – immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov ICANS, kot so znižana raven zavesti, zmedenost, epileptični napadi in možganski edem. Pri diagnosticiranju ICANS je treba izključiti druge možne vzroke.

Reakcije v povezavi z infuzijo

Po injiciranju zdravila Eivallo so poročali o reakcijah v povezavi z infuzijo, kot so pireksija in ne-srčne bolečine v prsnem košu. Bolnike je treba vsaj 1 uro po zdravljenju spremljati glede znakov in simptomov reakcij v zvezi z infuzijo.

Preobčutljivostne reakcije

Zaradi dimetilsulfoksida (DMSO) v zdravilu Ebvallo se lahko pojavijo resne preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo.

Prenos povzročiteljev okužb

Zdravilo Ebvallo se pridobiva iz človeških darovanih krvnih celic. Darovalci morajo imeti negativen rezultat presejalnih testov na pomembne povzročitelje nalezljivih bolezni in na bolezni, vključno s HBV, HCV in HIV. Čeprav se serije tabelklevcela testirajo glede sterilnosti, mikoplazme in naključnih snovi, vseeno obstaja tveganje za prenos povzročiteljev okužb.

Nekatere serije tabelklevcela so izdelane iz pridobljenih celic darovalcev, ki so pozitivni na citomegalovirus (CMV). Vse serije se testirajo, da se zagotovi odsotnost naključno prisotnih snovi, vključno s CMV. Med kliničnim razvojem so bile serije tabelklevcela, pridobljenega pri darovalcih, pozitivnih na CMV, uporabljene pri bolnikih, negativnih na CMV, ko ni bila na voljo ustrezna serija, pridobljena pri darovalcu, seronegativnem na CMV; v tej podskupini ni bilo zabeleženih serokonverzij.

Zdravstveni delavci, ki dajejo zdravilo Ebvallo, morajo zato spremljati bolnike glede znakov in simptomov okužb po zdravljenju ter jih po potrebi ustrezno obravnavati.

Darovanje krvi, organov, tkiv in celic

Bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Ebvallo, ne smejo darovati krvi, organov, tkiv in celic za presaditev.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni „brez natrija”.

Starejša populacija

Za starejšo populacijo so na voljo le omejeni podatki. Glede na razpoložljive podatke lahko za starejšo populacijo (≥ 65 let) obstaja povečano tveganje za resne neželene dogodke, zaradi katerih pride do hospitalizacije/daljše hospitalizacije, psihiatričnih motenj, žilnih bolezni ter infekcijskih in parazitskih bolezni. Zdravilo Ebvallo je treba pri starejših bolnikih uporabljati previdno.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Imunosupresivne in citotoksične terapije

Nekatera zdravila, ki se uporabljajo sočasno ali so bila uporabljena pred kratkim, vključno s kemoterapijo (sistemsko ali intratekalno), terapijami na osnovi protiteles proti celicam T, izventelesno fotoferezo ali brentuksimab vedotinom, bi lahko vplivala na učinkovitost zdravila Ebvallo. Zdravilo Ebvallo se lahko uporabi šele potem, ko se te snovi izločijo iz telesa.

Pri bolnikih, ki prejemajo kronično terapijo s kortikosteroidi, je treba odmerek teh zdravil zmanjšati v tolikšni meri, da je še klinično varno in primerno; priporočen največji dnevni odmerek je 1 mg/kg prednizona ali enakovredne učinkovine. Zdravila Ebvallo niso preučevali pri bolnikih, ki prejemajo dnevne odmerke kortikosteroidov, večje od 1 mg/kg prednizona ali enakovredne učinkovine.

V kliničnih študijah so bolniki prejemali najmanjše odmerke ciklosporina, takrolimusa, sirolimusa in drugih imunosupresivnih terapij, ki še veljajo za klinično varne in primerne.

Protitelesa, usmerjena proti CD20

Podatki za določitev lastnosti *in vitro* so pokazali odsotnost ekspresije CD20 pri tabeleklevcelu, zato se ne pričakuje, da bi zdravljenja s protitelesi proti CD20 vplivala na delovanje tabeleklevcela.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

O uporabi tabeleklevcela pri nosečnicah ni podatkov. S tabeleklevcelom niso izvedli študij vpliva na razmnoževanje in razvoj pri živalih. Ni znano, ali lahko tabeleklevcel preide v plod oziroma ali lahko plodu škodi, če se uporablja pri nosečnicah. Zdravilo Ebvallo ni priporočljivo med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Nosečnice je treba seznaniti z morebitnimi tveganji za plod.

Priporočil v zvezi s trajanjem kontracepcije po zdravljenju z zdravilom Ebvallo ni mogoče podati, ker je podatkov o izpostavljenosti premalo.

Dojenje

Ni znano, ali se tabeleklevcel izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Doječe ženske je treba seznaniti z morebitnimi tveganji za dojenega otroka. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s tabeleklevcelom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

O vplivu tabeleklevcela na plodnost ni podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ebvallo ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, npr. omotica, utrujenost (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bili pireksija (31,1 %), diareja (26,2 %), utrujenost (23,3 %), navzea (18,4 %), anemija (16,5 %), zmanjšan apetit (15,5 %), hiponatriemija (15,5 %), bolečine v trebuhu (14,6 %), znižano število nevtrofilcev (14,6 %), znižano število belih krvnih celic (14,6 %), povišane ravni aspartat aminotransferaze (13,6 %), zaprtje (12,6 %), povišane ravni alanin aminotransferaze (11,7 %), povišane ravni alkalne fosfataze v krvi (11,7 %), hipoksija (11,7 %), dehidracija (10,7 %), hipotenzija (10,7 %), zamašen nos (10,7 %) in izpuščaj (10,7 %). Najresnejša neželena učinka sta bila reakcija izbruha tumorja (1 %) in bolezen presadka proti gostitelju (4,9 %).

Tabelarični seznam neželenih učinkov

Zbirka podatkov o varnosti vsebuje podatke 340 bolnikov (EBV⁺ PTLT in druge bolezni, povezane z EBV) iz kliničnih študij, protokol razširjenega dostopa in zahteve sočutne uporabe. Pogostnosti neželenih učinkov so bile izračunane pri 103 bolnikih v študiji ALLELE in študiji EBV-CTL-201, pri katerih so bili zbrani vsi dogodki (resni in ne-resni). Pri preostalem kliničnem razvojnem programu so bili zbrani samo resni dogodki. Neželeni učinki, o katerih o poročali v kliničnih študijah, so podani v preglednici 2. Ti učinki so razvrščeni glede na organske sisteme in pogostnost. Pogostnost je določena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$).

Preglednica 2: Neželeni učinki, ki so se pojavili pri zdravlilu Ebvallo

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	Okužba zgornjih dihal Okužba kože	Pogosti Pogosti
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Bolečina v predelu tumorja Reakcija izbruha tumorja	Pogosti Pogosti
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Anemija Febilna nevtropenija	Zelo pogosti Pogosti
Bolezni imunskega sistema	Bolezen presadka proti gostitelju ^a	Pogosti
Presnovne in prehranske motnje	Zmanjšan apetit Hiponatriemija Dehidracija Hipomagneziemija Hipokaliemija Hipokalcemija	Zelo pogosti Zelo pogosti Zelo pogosti Pogosti Pogosti Pogosti
Psihiatrične motnje	Stanje zmedenosti Delirij Dezorientiranost	Pogosti Pogosti Pogosti
Bolezni živčevja	Omotica Glavobol Znižana raven zavesti Somnolenca Periferna nevropatija	Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti
Srčne bolezni	Tahikardija	Pogosti
Žilne bolezni	Hipotenzija Vročinski obliv Cianoza	Zelo pogosti Pogosti Pogosti
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Hipoksija Zamašen nos Piskajoče dihanje Pnevmonitis Sindrom kašlja zgornjih dihal Pljučna krvavitev	Zelo pogosti Zelo pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti
Bolezni prebavil	Diareja Navzea Bolečina v trebuhu ^b Zaprteje Kolitis Napihnen trebuh Napenjanje Dishezija	Zelo pogosti Zelo pogosti Zelo pogosti Zelo pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti
Bolezni kože in podkožja	Izpuščaj ^c Pruritus Kožna razjeda Hiperpigmentacija kože	Zelo pogosti Pogosti Pogosti Pogosti
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Oslabelost mišic Artralgija Bolečina v hrbtu Mialgija Artritis Okorelost sklepov Nekroza mehkega tkiva	Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Pireksija Utrujenost Mrzlica Bolečina v prsnem košu ^d Bolečina Lokaliziran edem Poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja	Zelo pogosti Zelo pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti Pogosti
Preiskave	Znižano število nevtrofilcev	Zelo pogosti

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
	Znižano število belih krvnih celic	Zelo pogosti
	Povišane ravni aspartat aminotransferaze	Zelo pogosti
	Povišane ravni alanin aminotransferaze	
	Povišane ravni alkalne fosfataze v krvi	Zelo pogosti
	Znižano število limfocitov	Zelo pogosti
	Povišane ravni kreatinina v krvi	Pogosti
	Povišane ravni laktat dehidrogenaze v krvi	Pogosti
	Znižano število trombocitov	Pogosti
	Znižane ravni fibrinogena v krvi	
		Pogosti
		Pogosti
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	Edem po posegu	Pogosti

^a Bolezen presadka proti gostitelju (GvHD) vključuje GvHD v prebavnem traktu, GvHD v jetrih, makulopapulozni izpuščaj (kožni GvHD)

^b Bolečine v trebuhu vključujejo bolečine v trebuhu, neugodje v trebuhu, bolečine v spodnjem delu trebuha

^c Izpuščaji vključujejo izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, pustularni izpuščaj

^d Bolečine v prsnem košu vključujejo mišično-skeletno bolečino v prsnem košu, nesrčno bolečino v prsnem košu

Opis izbranih neželenih učinkov

Reakcija izbruha tumorja

O reakciji izbruha tumorja so poročali pri 1 bolniku (1 %). Dogodek je bil stopnje 3 in bolnik je okrevail. Pojavil se je na dan dajanja odmerka, trajal pa je 60 dni.

Bolezen presadka proti gostitelju

O bolezni presadka proti gostitelju so poročali pri 5 bolnikih (4,9 %). Pri 2 bolnikih (40 %) je bil dogodek stopnje 1, pri 1 bolniku (20 %) je bil stopnje 2, pri 1 bolniku (20 %) je bil stopnje 3 in pri 1 bolniku (20 %) je bil dogodek stopnje 4. O smrtnih primerih niso poročali. Štirje bolniki (80 %) so po bolezni presadka proti gostitelju okrevaili. Mediana časa do pojava je bila 42 dni (razpon: od 8 do 44 dni). Mediana trajanja je bila 35 dni (razpon: od 7 do 133 dni).

Imunogenost

Pri zdravlju Ebvallo je možna imunogenost. Trenutno ni podatkov, ki bi nakazovali, da morebitna imunogenost na zdravlju Ebvallo vpliva na varnost ali učinkovitost.

Pediatrična populacija

Podatki za pediatrično populacijo so omejeni (glejte poglavje 5.1). Osem bolnikov je bilo starih od ≥ 2 do < 6 let, 16 bolnikov od ≥ 6 do < 12 let, 17 bolnikov pa od ≥ 12 do < 18 let. Pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih so bile podobne kot pri odraslih. Neželeni učinki povišanih ravni alanin aminotransferaze, povišanih ravni aspartat aminotransferaze in osteomielitisa so bili poročani kot resni samo pri pediatričnih bolnikih.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V zvezi s prevelikim odmerjanjem zdravila Ebvallo ni podatkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila proti novotvorbam, oznaka ATC: L01XL09.

Mehanizem delovanja

Ebvallo je alogenska imunoterapija s celicami T, specifičnimi za EBV, ki cilja in odstranjuje celice, okužene z EBV, na način, omejen s HLA. Zdravilo Ebvallo ima enakovreden mehanizem delovanja kot endogene krožeče celice T v darovalcih, iz katerih se zdravilo pridobiva. T-celični receptor vsake klonske populacije v zdravilu Ebvallo prepozna peptid EBV v kompleksu s specifično molekulo HLA na površini tarčnih celic (omejevalni alel HLA) in omogoči zdravilu, da sproži citotoksično delovanje proti celicam, okuženim z EBV.

Farmakodinamični učinki

V več kliničnih študijah se sistemske ravni citokinov IL-1 β , IL-2, IL-6 in TNF α po uporabi zdravila Ebvallo niso bistveno spremenile od izhodiščnih vrednosti.

Klinična učinkovitost in varnost

Študija ALLELE je potekajoča multicentrična odprta študija faze 3 z eno skupino 43 odraslih in pediatričnih bolnikov z EBV⁺ PTLT kot posledica presaditve solidnega organa (SOT – solid organ transplant) ali presaditve krvotvornih celic (HCT – haematopoietic cell transplant) po neuspešnih predhodnih terapijah. Bolniki so bili glede na vrsto presadka in neuspešno predhodno zdravljenje za EBV⁺ PTLT dodeljeni vnaprej določenim kohortam. Kohorta SOT (29 bolnikov) je vključevala bolnike s SOT z neuspešno monoterapijo z rituksimabom (13 bolnikov) in bolnike s SOT z neuspešnim zdravljenjem z rituksimabom in kemoterapijo (SOT-R+C, 16 bolnikov). Kohorta HCT (14 bolnikov) je vključevala bolnike s HCT z neuspešnim zdravljenjem z rituksimabom. Bolniki, ki so bili primerni za vključitev v študijo, so imeli predhodno HCT ali SOT (ledvica, jetra, srce, pljuča, trebušna slinavka, tanko črevo ali katera koli kombinacija), z biopsijo dokazano diagnozo EBV⁺ PTLT z radiografsko merljivo boleznijo ter so prestali neuspešno zdravljenje EBV⁺ PTLT z rituksimabom v monoterapiji ali z rituksimabom in katerim koli sočasnim ali zaporednim režimom kemoterapije. Pri kemoterapiji je bila najpogostejše uporabljena kombinacija ciklofosfamida, doksorubicinijevega klorida, vinkristinijevega sulfata in prednizona. Bolniki z boleznijo presadka proti gostitelju (GvHD) stopnje ≥ 2 , aktivnim PTLT v osrednjem živčevju, Burkittovim limfomom, klasičnim Hodgkinovim limfomom ali katerim koli T-celičnim limfomom so bili izključeni. Bolniki so prejeli standardno profilaktično protivirusno terapijo do 30 dni po zadnjem odmerku zdravila Ebvallo. V preglednici 3 je povzetek demografskih in izhodiščnih značilnosti kohort, indiciranih za SOT-R+C in HCT.

Preglednica 3: Povzetek demografskih in izhodiščnih značilnosti v študiji ALLELE iz kohort SOT-R+C in HCT

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLT^{a,b}	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLT^a
	Po rituksimabu in kemoterapiji (N = 16)	Po rituksimabu (N = 14)
Starost		
Mediana let (najm., najv.)	39,2 (16,7; 81,5)	51,9 (3,2; 73,2)
Moški, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
Ocena po lestvici ECOG (starost ≥ 16)^c		
št. bolnikov v starostni skupini	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Manjka	1 (6,3)	0

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^{a,b}	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Po rituksimabu in kemoterapiji (N = 16)	Po rituksimabu (N = 14)
Ocena po lestvici Lansky (starost < 16)^c		
št. bolnikov v starostni skupini	0	1
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
Povišana raven LDH (starost ≥ 16), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
Prognostični indeks z upoštevanjem PTLD^d (starost ≥ 16), n (%)		
Nizko tveganje	1 (6,3)	1 (7,7)
Srednje tveganje	6 (37,5)	6 (46,2)
Visoko tveganje	8 (50,0)	6 (46,2)
Neznano	1 (6,3)	0
Morfologija/histologija PTLD, n (%)		
DLBCL	10 (62,5)	10 (71,4)
Drugo ^e	4 (25,0)	3 (21,4)
Plazmablastični limfom	2 (12,5)	1 (7,1)
Ekstranodalna bolezen	13 (81,3)	9 (64,3)
Predhodne terapije		
Mediano število predhodnih sistemskih terapij (najm., najv.)	2,0 (1; 5)	1,0 (1; 4)
Monoterapija z rituksimabom, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Monoterapija z rituksimabom kot prva linija, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Režim s kemoterapijo ^f , n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DLBCL = difuzni velikocelični limfom B; EBV⁺ PTLD = posttransplantacijska limfoproliferativna bolezen kot posledica okužbe z virusom Epstein-Barr; ECOG = vzhodna kooperativna onkološka skupina (Eastern Cooperative Oncology Group); HCT = presaditev krvotvornih celic; LDH = laktat dehidrogenaza; najv. = največ; najm. = najmanj; SOT = presaditev solidnega organa; SOT-R+C = bolniki s SOT z neuspešnim zdravljenjem z rituksimabom in kemoterapijo

^a Bolniki so prejeli vsaj en odmerek zdravila Ebvallo.

^b Vrste SOT so vključevale ledvico, srce, jetra, pljuča, trebušno slinavko, črevo in multivisceralno presaditev.

^c Odstotki ocen po lestvicah ECOG in Lansky so temeljili na številu bolnikov v posamezni starostni skupini.

^d Tveganje v zvezi z boleznijo pri bolnikih s PTLD je bila ocenjena ob izhodišču z uporabo prognostičnega indeksa z upoštevanjem PTLD (glede na starost, oceno po lestvici ECOG in raven LDH v krvi).

^e Morfologije, ki niso bile jasno prepoznane kot DLBCL ali plazmablastični limfom, so bile označene kot Drugo in so bile konsistentne s PTLD.

^f Režimi kemoterapije so bili lahko tudi kombinirani z rituksimabom ali drugimi imunoterapevtskimi učinkovinami.

Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bila stopnja objektivnega odziva (ORR – objective response rate) po oceni neodvisnega onkološkega odbora za ocenjevanje odziva (IORA – independent oncologic response adjudication) z upoštevanjem meril razvrstitve Lugano s spremembo meril odziva limfoma na imunomodulatorno terapijo (LYRIC). Stopnja ORR je bila pridobljena po uporabi zdravila Ebvallo z do 2 različnima omejitvama HLA (ena sprememba omejitve). Zdravilo Ebvallo je bilo za vsakega bolnika izbrano iz obstoječe zaloge zdravil na osnovi ustrezne omejitve HLA. Načrt zdravljenja je vključeval dajanje zdravila Ebvallo z intravensko injekcijo, in sicer 2×10^6 viabilnih celic T/kg 1., 8. in 15. dan, nato je sledilo opazovanje do 35. dneva, med katerim so približno na 28. dan ocenili odziv. Število ciklov zdravila Ebvallo, ki so ga prejeli bolniki, je bilo določeno glede na odziv na zdravljenje, kot prikazuje preglednica 1 (glejte poglavje 4.2). Pri sedemnajstih (39,5 %) bolnikih je bilo potrebno zdravljenje s serijo zdravila Ebvallo, ki je imela drugačno omejitev HLA (sprememba omejitve). Od teh 17 bolnikov jih je 15 prejelo eno spremembo omejitve, 2 bolnika sta prejela 2 spremembi omejitve, 5 (29,4 %) bolnikov pa je doseglo prvi odziv po prvi spremembi omejitve. V preglednici 4 je povzetek rezultatov učinkovitosti v študiji iz kohort, indiciranih za SOT-R+C in HCT.

Preglednica 4: Povzetek rezultatov učinkovitosti v študiji ALLELE iz kohort SOT-R+C in HCT

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^a	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Po rituksimabu in kemoterapiji (N = 16)	Po rituksimabu (N = 14)
Stopnja objektivnega odziva^{b, c}, n (%)	9 (56,3)	7 (50,0)
95-% IZ	29,9; 80,2	23,0; 77,0
Najboljši celokupni odziv^c, n (%)		
Popoln odziv	5 (31,3)	6 (42,9)
Delni odziv	4 (25,0)	1 (7,1)
Stabilna bolezen	0	3 (21,4)
Napredovala bolezen	4 (25,0)	2 (14,3)
Ni mogoče oceniti	3 (18,8)	2 (14,3)
Čas do odziva^c (prvi popolni odziv ali delni odziv)		
Mediana (najm., najv.) časa do odziva v mesecih	1,1 (0,7; 4,1)	1,0 (1,0; 4,7)
Trajanje odziva^c		
Mediana (najm., najv.) časa spremljanja odziva v mesecih	2,3 (0,8; 15,2)	15,9 (1,3; 23,3)
Mediana DOR v mesecih (95-% IZ)	15,2 (0,8; 15,2)	23,0 (15,9; NE)
Bolniki s trajnim odzivom (DOR > 6 mesecev), n	4	6
Mediana trajanja popolnega odziva v mesecih (95-% IZ)	14,1 (6,8; NE)	23,0 (15,9; NE)

IZ = interval zaupanja; DOR = trajanje odziva; EBV⁺ PTLD = posttransplantacijska limfoproliferativna bolezen kot posledica okužbe z virusom Epstein-Barr; HCT = presaditev krvotvornih celic; KM = Kaplan-Meier; najv. = največ; najm. = najmanj; NE = ni mogoče oceniti (ang. not estimable); SOT = presaditev solidnega organa; SOT-R+C = bolniki s SOT z neuspešnim zdravljenjem z rituksimabom in kemoterapijo

^a Bolniki so prejeli vsaj en odmerek zdravila Ebvallo.

^b Stopnja objektivnega odziva je bila delež bolnikov, ki so dosegli odziv (popoln odziv ali delni odziv).

^c Odziv po oceni neodvisnega onkološkega odbora za ocenjevanje odziva (IORA).

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Na podlagi omejenih podatkov ni bilo ugotovljenih splošnih razlik v učinkovitosti med bolniki, starimi ≥ 65 let, in mlajšimi bolniki. 17 bolnikov je bilo starih od ≥ 65 do < 75 let, 3 bolniki od ≥ 75 do < 85 let, bolnikov, ki bi bili stari ≥ 85 let, pa ni bilo.

Pediatrična populacija

Z zdravilom Ebvallo so zdravili pediatrične bolnike z EBV⁺ PTLD, stare 2 leti ali več. Osem bolnikov je bilo starih od ≥ 2 do < 6 let, 16 bolnikov od ≥ 6 do < 12 let, 17 bolnikov pa od ≥ 12 do < 18 let. Rezultati učinkovitosti in varnosti pri pediatričnih bolnikih so bili na podlagi omejenih podatkov skladni z rezultati pri odraslih.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ebvallo za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju posttransplantacijske limfoproliferativne bolezni, povezane z okužbo z virusom Epstein-Barr (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ob uporabi zdravila Ebvallo je pri krožečih citotoksičnih limfocitih T, ki ciljajo EBV, prišlo do 1,33-kratnega medianega povečanja od izhodišča do največje ekspanzije. Pri odzivnih bolnikih je bilo mediano povečanje 1,74-kratno, pri neodzivnih bolnikih pa je prišlo do 0,67-kratnega medianega zmanjšanja. Natančen časovni potek te ekspanzije se zelo razlikuje glede na posameznega bolnika, kljub temu pa se je izkazalo, da je največja ekspanzija tesno povezana z odzivom na zdravilo Ebvallo.

Zdravilo Ebvallo je *ex vivo* ekspandirano T-celično zdravilo, ki ni gensko spremenjeno. Zato zaradi narave in namena uporabe zdravila običajne študije o absorpciji, porazdelitvi, presnovi in izločanju niso smiselno potrebne.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic in jeter

Varnosti in učinkovitosti tabeleklevcela pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali jeter niso preiskovali. Vendar pa je zelo malo verjetno, da bi okvara ledvic ali jeter vplivala na farmakokinetiko tableklevcela.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zdravilo Ebvallo vsebuje človeške celice T, ki niso gensko spremenjene; zato s preskušnji in študijami *in vitro* na modelih *ex vivo* ali na modelih *in vivo* ni mogoče natančno oceniti in napovedati toksikoloških lastnosti tega zdravila pri ljudeh. Tako običajne študije o toksikologiji, karcinogenosti, genotoksičnosti, mutagenosti in reproduktivni toksikologiji z zdravilom Ebvallo niso bile izvedene.

Študije, ki so bile izvedene na živalskih modelih z imunsko pomanjkljivostjo za EBV⁺ PTLĐ, v povezavi z enim odmerkom zdravila Ebvallo niso pokazale očitnih znakov toksičnosti (npr. izguba aktivnosti ali telesne mase).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Dimetilsulfoksid
Humani serumski albumin
Fiziološka raztopina s fosfatnim pufrom

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

7 let pri shranjevanju v parni fazi tekočega dušika pri ≤ -150 °C. Datum proizvodnje serije zdravila (MFD – manufacturing date) je naveden na viali. Datum izteka roka uporabnosti je naveden v dokumentu z informacijami o seriji (LIS) in na škatli.

Zdravilo je treba odtaliti in razredčiti v 1 uri po začetku odtaljevanja. Zdravilo je treba uporabiti v 3 urah po začetku tajanja (glejte poglavje 6.6).

Zdravilo Ebvallo vsebuje 10 % DMSO. Zdravilo Ebvallo je treba bolniku injicirati čim prej po tajanju.

Po zaključenem tajanju in redčenju shranjujte na temperaturi med 15 °C in 25 °C. Zdravilo zaščitite pred svetlobo. Ne zamrzujte ponovno. Ne obsevajte.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Škatla zdravila Ebvallo mora biti shranjena v parni fazi tekočega dušika pri $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ neposredno do priprave za uporabo. Transportni zabojnik s paro tekočega dušika lahko ohranja ustrezno temperaturo od zatesnitve zabojnika do načrtovanega časa uporabe odmerka. Temperaturo je treba redno spremljati. Dopustna so tri temperaturna odstopanja do $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Za pogoje shranjevanja po tajanju in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Ebvallo se dobavlja v 2-ml vialah, zatesnjenih s cikličnim olefinskim kopolimerom in s pokrovom iz termoplastičnega elastomera, ki vsebujejo 1 ml uporabne količine celične disperzije.

Škatla vsebuje različno število vial (od 1 viala do 6 vial) glede na odmerek, ki ga potrebuje posamezen bolnik.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Varnostni ukrepi pred ravnanjem z zdravilom ali uporabo zdravila

To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Zdravstveni delavci, ki ravnaajo z zdravilom Ebvallo, morajo sprejeti ustrezne varnostne ukrepe (nositi rokavice in očala), da preprečijo morebiten prenos nalezljivih bolezni.

Priprava pred uporabo

Identiteta bolnika se mora ujemati s podatki bolnika (številko PFPIN in ID bolnika v ustanovi) v priloženem dokumentu z informacijami o seriji (LIS) in na škatli zdravila Ebvallo. Usklajevanje podatkov med zdravilom in pacientom je treba opraviti tako, da se podatki v LIS ujemajo s podatki 1) na škatli (ujemajoči se številki PFPIN in FDP) in 2) na nalepki viala (ujemajoča se številka serije in ID darovalca). Zdravila Ebvallo ne smete pripraviti ali aplicirati, če identitete bolnika ali uskladitve podatkov med bolnikom in zdravilom ni mogoče potrditi. Pred odtaljevanjem se prepričajte, da je bil opravljen izračun potrebnega odmerka (glejte poglavje 4.2), da so na voljo vsi materiali, ki so potrebni za pripravo odmerka, ter da je bolnik na kraju samem in je bil klinično ocenjen.

Materiali, potrebni za pripravo odmerka

- Sterilne brizge:
 - Odmerna brizga (izberite velikost brizge, ki je primerna za potrebno količino redčila [glejte *Priprava redčila*] in prostornino celične disperzije)
 - Brizga za izvlečenje zdravila [izberite velikost brizge, s katero je mogoče ustrezno izmeriti in je dovolj velika za izračunano potrebno prostornino celične disperzije (glejte poglavje 4.2)]
- Redčilo (sterilna, nepirogena, raztopina več elektrolitov za injiciranje tipa 1 s pH 7,4)
- Aseptični pripomočki za prenos zdravila (igle brez filtra velikosti 18G, nastavki luer lock, zaporka luer lock)

Priprava redčila

- Izberite ustrezno prostornino redčila (30 ml za bolnika s telesno maso $\leq 40\text{ kg}$; 50 ml za bolnika s telesno maso $> 40\text{ kg}$).
- Aseptično izvlecite izbrano prostornino redčila v odmerno brizgo.

Tajanje

- Postopek tajanja zdravila Ebvallo se lahko začne, ko je bolnik že na kraju samem in je bil klinično ocenjen.
- Odstranite škatlo iz parne faze tekočega dušika pri $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$.

- Zamrznjene vialo zdravila Ebvallo morajo biti med tajanjem v sterilni vreči, da so zaščitene pred kontaminacijo, odtaliti pa jih je treba v pokončnem položaju v vodni kopeli ali suhi komori za odmrzovanje s temperaturo 37 °C.
- Zabeležite čas začetka tajanja. Med tajanjem zdravila rahlo vrtite vialo z zdravilom, dokler ni videti popolnoma odtaljeno (približno od 2,5 minute do 15 minut). Zdravilo je treba odstraniti iz pripomočka za tajanje takoj, ko je odtaljeno.
- Odmerek je treba pripraviti v 1 uri po začetku tajanja.
- Odtaljenega ali pripravljenega zdravila se ne sme ponovno zamrzniti. Ne obsevajte.

Redčenje in priprava odmerka

- Rahlo obračajte vialo, da se celična disperzija zmeša.
- Iz dobavljene vialo z zdravilom aseptično izvlecite potrebno prostornino celične disperzije v brizgo za izvlečenje zdravila z iglo brez filtra velikosti 18G (glejte poglavje 4.2).
- Celično disperzijo iz brizge za izvlečenje zdravila aseptično prenesite v brizgo za dajanje (predhodno napolnjeno z redčilom). Prepričajte se, da je iz brizge za izvlečenje zdravila prenesena celotna vsebina.
- Preglejte razredčeno zdravilo Ebvallo v odmerni brizgi: celična disperzija mora biti na videz prozorna, motna raztopina. Če so vidne grudice, raztopino še naprej narahlo mešajte. Majhne grudice celičnega materiala bi se morale raztopiti z rahlim ročnim mešanjem.
- Med pripravo odmerka in uporabo mora biti zdravilo Ebvallo na temperaturi med 15 °C in 25 °C. Odmerek je treba pripraviti v 1 uri po začetku tajanja. Dajanje zdravila je treba dokončati v 3 urah po začetku tajanja. Zdravilo Ebvallo vsebuje 10 % DMSO. Zdravilo Ebvallo je treba bolniku injicirati čim prej po tajanju.

Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice o ravnanju z materialom humanega izvora, med drugim je treba kontaminirano kožo umiti in odstraniti kontaminirana oblačila. Delovne površine in materiale, ki so bili potencialno v stiku z zdravilom Ebvallo, je treba razkužiti z ustreznim razkužilom.

Varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

Neuporabljeno zdravilo in ves material, ki je prišel v stik z zdravilom Ebvallo (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in zavržiti kot morebitne kužne odpadke v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom humanega izvora.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1700/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. december 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI) BIOLOŠKE UČINKOVINE (UČINKOVIN) IN PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev) biološke učinkovine (učinkovin)

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

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

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Za zagotovitev ustreznega spremljanja varnosti in učinkovitosti tableklevcela pri zdravljenju bolnikov z EBV ⁺ PTLD mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom vsako leto zagotoviti posodobitve vseh novih informacij v zvezi z varnostjo in učinkovitostjo tableklevcela.	vsako leto (s ponovno presojo)
Neintervencijska študija varnosti po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PASS): (1): opazovalna študija varnosti po izdaji dovoljenja za promet z zdravilom za opis varnosti in učinkovitosti tableklevcela pri bolnikih z limfoproliferativno boleznijo po presaditvi, pozitivnih na virus Epstein-Barr, v realnem okolju v Evropi.	predložitev protokola: v treh mesecih po začetku trženja zdravila poročila o napredku študije: letno (z letno ponovno presojo)
Za opredelitev dolgoročne učinkovitosti in varnosti tableklevcela pri bolnikih z EBV ⁺ PTLD imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predloži končne rezultate študije ATA129-EBV-302, ki je v teku. Multicentrična, odprta študija faze 3 tableklevcela za bolnike po presaditvi solidnih organov ali alogenskih krvotvornih matičnih celic z limfoproliferativno boleznijo, povezano z virusom Epstein-Barr po presaditvi, po neuspešnem zdravljenju z rituksimabom ali rituksimabom in kemoterapijo	vmesna poročila: z letnimi ponovnimi presojami končno poročilo CSR: december 2027

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$ celic/ml disperzija za injiciranje
tabeleklevecel (viabilne celice T, specifične za virus Epstein-Barr)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Imunoterapija z alogenskimi celicami T, specifičnimi za virus Epstein-Barr (EBV). Ena viala vsebuje 1 ml uporabne količine s koncentracijo $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$ viabilnih celic T/ml disperzije za injiciranje.
Zdravilo vsebuje celice humanega izvora.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: dimetilsulfoksid, humani serumski albumin, fiziološka raztopina s fosfatnim pufrom.
Za nadaljnje informacije glejte navodilo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

disperzija za injiciranje

Škatla vsebuje enkratni odmerek (od 1 viala do 6 vial) glede na odmerek, ki ga potrebuje posamezen bolnik. Ena viala vsebuje 1 ml uporabne količine.
Za izračun odmerka za bolnika glejte dejansko koncentracijo in dokument z informacijami o seriji (LIS).

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Vial ne odtalite, dokler bolnik ni na kraju samem in pripravljen na dajanje.

Pred odtaljevanjem preverite:

1. ali je potrjena identiteta bolnika in uskladitev podatkov med bolnikom in zdravilom;
2. ali je izračun odmerka popoln;
3. ali so na voljo potrebni materiali;
4. ali je bolnik pripravljen na dajanje.

Za intravensko uporabo po redčenju.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika pri temperaturi $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ neposredno do priprave za uporabo. Ne zamrzujte ponovno.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom humanega izvora.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1700/001

13. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Številka PFPIN:
ID bolnika v ustanovi:
Številka serije:
Številka FDP:
Število vial:
Dejanska koncentracija: $X, X \times 10^7$ viabilnih celic T/ml
ID darovalca:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA
--

Navedba smiselno ni potrebna.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

Navedba smiselno ni potrebna.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$ celic/ml disperzija za injiciranje
tabeleklevcel (viabilne celice T, specifične za virus Epstein-Barr)
i.v. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

Lot XXXXXXXXXXXX
ID darovalca XXXX-XXXX-X

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

MFD
alogeno

**PODATKI V DOKUMENTU Z INFORMACIJAMI O SERIJI (LIS), KI JE PRILOŽEN
VSAKI POŠILJKI ZA ENEGA BOLNIKA**

1. IME ZDRAVILA

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$ celic/ml disperzija za injiciranje
tabeleklevcel (viabilne celice T, specifične za virus Epstein-Barr)

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Imunoterapija z alogenskimi celicami T, specifičnimi za virus Epstein-Barr (EBV). Ena viala vsebuje 1 ml uporabne količine s koncentracijo $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$ viabilnih celic T/ml disperzije za injiciranje.

Zdravilo vsebuje celice humanega izvora.

Odmerek za bolnika je treba izračunati z uporabo dejanske koncentracije, navedene v nadaljevanju.

**3. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT, IN
ODMEREK ZDRAVILA**

IZRAČUN ODMERKA ZA BOLNIKA

Prostornina redčila za uporabo (ml) _____

Masa bolnika (kg) _____

× ciljni odmerek (2×10^6 viabilnih celic T/kg) =

Število viabilnih celic T za uporabo _____

÷

Dejanska koncentracija (viabilne celice T/ml) _____

=

Potrebna prostornina odtaljene celične disperzije (ml) _____

4. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Vial ne odtalite, dokler bolnik ni na kraju samem in pripravljen na dajanje.

Pred odtaljevanjem preverite:

1. ali je potrjena identiteta bolnika in uskladitev podatkov med bolnikom in zdravilom;
2. ali je izračun odmerka popoln;
3. ali so na voljo potrebni materiali;
4. ali je bolnik pripravljen na dajanje.

Za intravensko uporabo po redčenju.

5. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Shranite ta dokument in zagotovite, da bo na voljo ob pripravi za uporabo zdravila Ebvallo.

6. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika pri temperaturi $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ neposredno do priprave za uporabo. Ne zamrzujte ponovno.

Varnost prevoza in kakovost zdravila med pošiljanjem spremljajo ponudniki storitev prevoza in pošiljanja. Pri pripravi odmerka je treba potrditi shranjevanje zdravila pri temperaturi $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Poleg tega je treba usklajevanje med zdravilom in pacientom opraviti tako, da se podatki v tem dokumentu ujemajo s podatki 1) na škatli (ujemajoči se številki PFPIN in FDP) in 2) na nalepki vial (ujemajoča se številka serije in ID darovalca).

7. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA IN DRUGE INFORMACIJE, ZNAČILNE ZA SERIJO**INFORMACIJE O DOBAVLJENI SERIJI**

Naslednja serija je bila proizvedena in vključena v to pošiljko:

Številka serije		
ID darovalca		
Številka končnega zdravila (FDP)		
Število vial		
Dejanska koncentracija (viabilne celice T/ml)		
Datum izteka roka uporabnosti zdravila		
Citomegalovirusni (CMV) označevalci darovalca/darovanih celic	Protitelesa IgM	
	Protitelesa IgG	
	Testiranje na prisotnost nukleinske kisline (NAT)	

PROFIL HLA SERIJE ZDRAVILA (omejitve v krepki rdeči pisavi)

HLA	ALEL 1	ALEL 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

8. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR JE PRIMERNO

Zdravilo vsebuje krvne celice humanega izvora. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba odstraniti v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z odpadnim materialom humanega izvora.

9. ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV

PODATKI O BOLNIKU

Identifikacijska številka bolnika, ki jo je dodelila družba PIERRE FABRE (PFPIN)	
Identifikacija bolnika v ustanovi	
Masa bolnika (kg)	
SEC	

10. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavar
Francija

11. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/22/1700/001

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$ celic/ml disperzija za injiciranje tabeleklevcel (viabilne celice T, specifične za virus Epstein-Barr)

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ebvallo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ebvallo
3. Kako prejemati zdravilo Ebvallo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ebvallo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ebvallo in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ebvallo vsebuje učinkovino tabeleklevcel.

Tabeleklevcel je alogenski imunoterapevtik s celicami T. Imenuje se alogenski imunoterapevtik, ker se krvne celice, uporabljene za izdelavo tega zdravila, pridobijo od človeških darovalcev, ki niso v sorodu z zdravljnim bolnikom. Zdravilo Ebvallo je v laboratoriju izdelano iz celic T (vrste belih krvnih celic) zdravega darovalca, ki je imun na virus Epstein-Barr. Te celice so bile izbrane tako, da se ujemajo s posameznim bolnikom, ki bo prejel zdravilo Ebvallo. Zdravilo Ebvallo se daje z injiciranjem v veno.

Zdravilo Ebvallo se uporablja za zdravljenje redke vrste raka, ki se imenuje posttransplantacijska limfoproliferativna bolezen kot posledica okužbe z virusom Epstein-Barr (EBV⁺ PTLN), pri odraslih in otrocih, starih 2 leti ali več. Ta bolezen se pri nekaterih osebah pojavi več mesecev ali let po presaditvi. Preden bolniki prejmejo zdravilo Ebvallo, so za to bolezen že prejeli zdravljenje z drugimi zdravili, kot so monoklonska protitelesa ali kemoterapija.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Ebvallo

Zdravila Ebvallo ne smete prejeti,

- če ste alergični na tabeleklevcel ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6); če menite, da ste alergični, se posvetujte z zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred prejemanjem zdravila Ebvallo se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro v naslednjih primerih:

- če vam je bil presajen solidni organ ali kostni mozeg, da lahko zdravnik spremlja vaše stanje glede znakov in simptomov zavrnitve presadka;

- če ste stari 65 let ali več, da lahko zdravnik spremlja vaše stanje glede resnih neželenih učinkov. Zdravilo Ebvallo je treba pri starejših bolnikih uporabljati previdno.

Po prejemu zdravila Ebvallo se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro v naslednjih primerih:

- če imate znake in simptome reakcije izbruha tumorja. Glede na mesto tumorja lahko zdravilo Ebvallo povzroči neželeni učinek, ki se imenuje reakcija izbruha tumorja. Tumor ali povečane bezgavke lahko nenadoma postanejo boleči ali se povečajo, kar lahko povzroči težave organom poleg tumorja. Reakcija izbruha tumorja se običajno pojavi v nekaj prvih dneh po prejemanju zdravila Ebvallo. Zdravnik bo spremljal vaše stanje po nekaj prvih odmerkih, da ugotovi, ali bi se lahko tumor ali bezgavke povečali v tolikšni meri, da bi povzročili težave. Zdravnik vam lahko da druga zdravila za zdravljenje/preprečevanje reakcije izbruha tumorja;
- če imate znake in simptome bolezni presadka proti gostitelju. Taki simptomi vključujejo kožni izpuščaj, nenormalne vrednosti jetrnih encimov v krvi, porumenelost kože, siljenje na bruhanje (navzea), bruhanje, drisko in kri v blatu;
- če imate znake in simptome resnega imunskega odziva, ki se imenuje sindrom sproščanja citokinov, kot so povišana telesna temperatura, mrzlica, nizek krvni tlak in zasoplost;
- če imate znake in simptome resnega imunskega odziva, ki se imenuje sindrom nevrotoksičnosti, povezan z imunskimi efektorskimi celicami, kot so znižana raven zavesti, zmedenost, epileptični napadi in otekanje možganov;
- če imate znake in simptome reakcij v zvezi z infuzijo, kot je povišana telesna temperatura.

Sestavina zdravila Ebvallo, ki se imenuje dimetilsulfoksid (DMSO), lahko povzroči alergijsko reakcijo. Zdravnik ali medicinska sestra bo spremljala vaše stanje glede znakov in simptomov alergijske reakcije. Glejte poglavje 2 »Zdravilo Ebvallo vsebuje natrij in dimetilsulfoksid (DMSO)«.

Zdravilo Ebvallo je preizkušeno glede prisotnosti kužnih mikrobov, vendar ostaja majhno tveganje za okužbo. Zdravnik ali medicinska sestra bo spremljala vaše stanje glede znakov in simptomov okužb ter vam po potrebi odredila zdravljenje.

Po zdravljenju z zdravilom Ebvallo ne smete darovati krvi, organov, tkiv in celic.

Druga zdravila in zdravilo Ebvallo

Obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Preden prejmete zdravilo Ebvallo, obvestite zdravnika ali medicinsko sestro, če jemljete zdravila, kot so kemoterapija ali kortikosteroidi. Če imate kemoterapijo, lahko to zdravilo vpliva na učinkovitost delovanja zdravila Ebvallo. Če jemljete kortikosteroide, vam mora zdravnik zmanjšati njihov odmerek.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo. Razlog za to je, da učinki tega zdravila pri nosečnicah ali doječih materah niso znani; zdravilo lahko škoduje nerojenemu ali dojenemu otroku. Zdravila Ebvallo ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah, ki lahko zanosijo in ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

- Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, po začetku zdravljenja z zdravilom Ebvallo, se nemudoma posvetujte z zdravnikom.
- Prav tako se z zdravnikom posvetujte glede potrebe po kontracepciji.
- Če dojite ali nameravate dojit, o tem obvestite zdravnika. Zdravnik vam bo nato pomagal pri odločitvi, ali naj prenehate dojit ali ali naj prenehate jemati zdravilo Ebvallo, pri čemer bo upošteval koristi dojenja otroka in koristi zdravila Ebvallo za mater.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ebvallo ima blag vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. Če po zdravljenju s tem zdravilom opazite spremembe v razmišljanju ali ravni pozornosti, ne vozite in ne upravljajte strojev ter nemudoma obvestite zdravnika.

Zdravilo Ebvallo vsebuje natrij in dimetilsulfoksid (DMSO)

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

Zdravilo vsebuje 100 mg DMSO na ml. Glejte poglavje 2 „Opozorila in previdnostni ukrepi“.

3. Kako prejemati zdravilo Ebvallo

Zdravilo Ebvallo vam bo vedno dal zdravnik ali medicinska sestra v ustanovi za zdravljenje te bolezni.

Zdravnik ali medicinska sestra vam bosta dala zdravilo Ebvallo z injekcijo v veno. To običajno traja 5–10 minut za posamezno injekcijo.

Posamezen cikel zdravljenja traja 35 dni. V 3 tednih boste prejeli 1 injiciranje na teden, čemur bo sledilo približno 2-tedensko opazovanje, med katerim se bo ugotovilo, ali potrebujete več kot en cikel. Glede na odziv bolezni na zdravilo Ebvallo bo zdravnik določil, koliko ciklov boste prejeli.

Pred prejetjem zdravila Ebvallo

Zdravnik ali medicinska sestra bosta vaše vitalne znake spremljala pred vsakim injiciranjem.

Po prejemanju zdravila Ebvallo

Zdravnik ali medicinska sestra bosta vaše vitalne znake, vključno s krvnim tlakom, spremljala še približno 1 uro po injiciranju.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če po prejemanju zdravila Ebvallo opazite katerega koli od neželenih učinkov, ki so navedeni v nadaljevanju, o tem takoj obvestite zdravnika:

- Reakcija izbruha tumorja s simptomi, kot so zasoplost, spremembe v razmišljanju ali ravni pozornosti, bolečina na mestu tumorja, občutljive otekle bezgavke na mestu tumorja, blago povišanje telesne temperature.
- Bolezen presadka proti gostitelju s simptomi, kot so kožni izpuščaji, nenormalne vrednosti jetrnih encimov v krvi, porumenelost kože, navzea, bruhanje, driska in kri v blatu.

Drugi možni neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- Povišana telesna temperatura
- Driska
- Utrujenost
- Siljenje na bruhanje (navzea)
- Nizka raven rdečih krvnih celic (anemija)
- Zmanjšan apetit
- Znižane ravni natrija v krvi
- Bolečina ali neugodje v trebuhu

- Znižano število belih krvnih celic (vključno z nevtrofilci)
- Zvišane ravni jetrnih encimov v krvi
- Zaprtje
- Zvišane ravni encima alkalna fosfataza v krvi
- Znižane ravni kisika
- Dehidracija
- Nizek krvni tlak
- Zamašen nos
- Kožni izpuščaj, ki je lahko rdeč, gnojen ali ima neenakomerno površino

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- Omotica
- Glavobol
- Znižane ravni magnezija, kalija ali kalcija v krvi
- Srbenje
- Mrzlica
- Znižano število belih krvnih celic (limfocitov)
- Znižano število belih krvnih celic (nevtrofilcev) s povišano telesno temperaturo
- Oslablost mišic
- Bolečine v sklepih ali njihovo otekanje in togost
- Zvišane ravni kreatinina v krvi
- Sopenje
- Zmedenost in dezorientiranost
- Bolečina v hrbtu
- Bolečine v mišicah
- Okužba nosu in grla
- Bolečina v prsnem košu
- Zvišane ravni laktat dehidrogenaze v krvi
- Vnetje debelega črevesa
- Bolečine
- Znižano število trombocitov v krvi
- Napihnenost
- Delirij
- Znižana raven zavesti
- Vročinski obliv
- Vnetje pljuč
- Zaspanost
- Hiter srčni utrip
- Bolečina v predelu tumorja
- Znižane ravni fibrinogena v krvi (beljakovina, udeležena pri nastanku krvnih strdkov)
- Napenjanje
- Otekanje
- Kožna razjeda
- Modra barva kože zaradi nizkih ravni kisika
- Oteženo ali boleče odvajanje blata
- Poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja
- Otrplost, mravljinčenje ali pekoč občutek v rokah ali stopalih
- Krvavitev v pljučih
- Sprememba barve kože
- Okužba kože
- Uničenje mehkega tkiva
- Dolgotrajen kašelj

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli od neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ebvallo

Zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra so odgovorni za pravilno shranjevanje tega zdravila in pravilno odlaganje neuporabljenega zdravila. Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti. Datum izteka roka uporabnosti zdravila je naveden v dokumentu z informacijami o seriji (LIS) in na škatli.

Zdravilo Ebvallo hranite zamrznjeno v parni fazi tekočega dušika pri temperaturi $\leq -150\text{ °C}$ ali nižji, dokler se ne odtaja za uporabo. Zdravilo je treba odtaliti in razredčiti v 1 uri po začetku odtaljevanja. Zdravilo je treba uporabiti v 3 urah po začetku tajanja.

Po zaključenem tajanju in redčenju shranjujte na temperaturi med 15 °C in 25 °C . Zdravilo zaščitite pred svetlobo. Ne zamrzujte ponovno. Ne obsevajte.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ebvallo

- Zdravilo Ebvallo vsebuje tabletelevcel v koncentraciji približno $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$ celic/ml.
- Druge sestavine (pomožne snovi) so: dimetilsulfoksid, humani serumski albumin, fiziološka raztopina s fosfatnim pufrom. Glejte poglavje 2 »Zdravilo Ebvallo vsebuje natrij in dimetilsulfoksid (DMSO)«.

Izgled zdravila Ebvallo in vsebina pakiranja

Zdravilo Ebvallo je prosojna, brezbarvna do rahlo rumena celična disperzija za injiciranje.

Zdravilo Ebvallo je dobavljeno v škatlah za posameznega bolnika, ki vsebujejo od 1 viala do 6 vial glede na odmerek, ki ga potrebuje posamezen bolnik. Ena viala vsebuje 1 ml tega zdravila.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francija

Proizvajalec

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Parc industriel de la Chartreuse

81100 Castres

Francija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Pred uporabo zdravila Ebvallo je pomembno, da preberete celotno vsebino tega postopka.

Varnostni ukrepi pred ravnanjem z zdravilom ali uporabo zdravila

- To zdravilo vsebuje človeške krvne celice. Zdravstveni delavci, ki ravnaajo z zdravilom Ebvallo, morajo sprejeti ustrezne varnostne ukrepe (nositi rokavice in očala), da preprečijo morebiten prenos nalezljivih bolezni.

Priprava pred uporabo

- Identiteta bolnika se mora ujemati s podatki bolnika (številko PFPIN in ID bolnika v ustanovi) v priloženem dokumentu z informacijami o seriji (LIS) in na škatli zdravila Ebvallo. Usklajevanje podatkov med zdravilom in pacientom je treba opraviti tako, da se podatki v LIS ujemajo s podatki 1) na škatli (ujemajoči se številki PFPIN in FDP) in 2) na nalepki vial (ujemajoča se številka serije in ID darovalca). Zdravila Ebvallo ne smete pripraviti ali aplicirati, če identitete bolnika ali uskladitve podatkov med bolnikom in zdravilom ni mogoče potrditi. Pred odtaljevanjem se prepričajte, da je bil opravljen izračun potrebnega odmerka, da so na voljo vsi materiali, ki so potrebni za pripravo odmerka, ter da je bolnik na kraju samem in je bil klinično ocenjen.

Izračun odmerka

- Za informacije v zvezi s koncentracijo celic v viali glejte priloženi dokument z informacijami o seriji in škatlo.
- Opomba: Koncentracija viabilnih celic T, navedena v dokumentu z informacijami o seriji in na škatli, je dejanska koncentracija v vsaki viali. Lahko se razlikuje od nazivne koncentracije, navedene na nalepki vial, ki se ne sme uporabljati pri izračunih za pripravo odmerka. Vsaka viala vsebuje 1 ml uporabne količine.

Priprava redčila

- Izberite ustrezno prostornino redčila (30 ml za bolnika s telesno maso ≤ 40 kg; 50 ml za bolnika s telesno maso > 40 kg).
- Aseptično izvlecite izbrano prostornino redčila v odmerno brizgo.

Tajanje

- Postopek tajanja zdravila Ebvallo se lahko začne, ko je bolnik že na kraju samem in je bil klinično ocenjen.
- Odstranite škatlo iz parne faze tekočega dušika pri ≤ -150 °C.
- Zamrznjene vial zdravila Ebvallo morajo biti med tajanjem v sterilni vreči, da so zaščitene pred kontaminacijo, odtaliti pa jih je treba v pokončnem položaju v vodni kopeli ali suhi komori za odmrzovanje s temperaturo 37 °C.
- Zabeležite čas začetka tajanja. Med tajanjem zdravila rahlo vrtite vialo z zdravilom, dokler ni videti popolnoma odtaljeno (približno od 2,5 minute do 15 minut). Zdravilo je treba odstraniti iz pripomočka za tajanje takoj, ko je odtaljeno.
- Odmerek je treba pripraviti v 1 uri po začetku tajanja.
- Odtaljenega ali pripravljenega zdravila se ne sme ponovno zamrzniti. Ne obsevajte.

Redčenje in priprava odmerka

- Rahlo obračajte vialo, da se celična disperzija zmeša.
- Iz dobavljene vialo z zdravilom aseptično izvlecite potrebno prostornino celične disperzije v brizgo za izvlečenje zdravila z iglo brez filtra velikosti 18G.
- Celično disperzijo iz brizge za izvlečenje zdravila aseptično prenesite v brizgo za dajanje (predhodno napolnjeno z redčilom). Prepričajte se, da je iz brizge za izvlečenje zdravila prenesena celotna vsebina.
- Preglejte razredčeno zdravilo Ebvallo v odmerni brizgi: celična disperzija mora biti na videz prozorna, motna raztopina. Če so vidne grudice, raztopino še naprej narahlo mešajte. Majhne grudice celičnega materiala bi se morale raztopiti z rahlim ročnim mešanjem.
- Med pripravo odmerka in uporabo mora biti zdravilo Ebvallo na temperaturi med 15 °C in 25 °C. Odmerek je treba pripraviti v 1 uri po začetku tajanja. Dajanje zdravila je treba dokončati v 3 urah po začetku tajanja. Zdravilo Ebvallo vsebuje 10 % DMSO. Zdravilo Ebvallo je treba bolniku injicirati čim prej po tajanju.

Uporaba

- Po redčenju dajte zdravilo Ebvallo intravensko kot enojni odmerek.
- Priklopite brizgo s končnim zdravilom na bolnikov intravenski kateter in injicirate od 5 do 10 minut.
- Ko je zdravilo Ebvallo popolnoma iztisnjeno iz brizge, sperite intravensko pot z ≥ 10 ml raztopine natrijevega klorida za injiciranje 9 mg/ml (0,9 %).

Ukrepi, ki jih je treba sprejeti v primeru nenamerne izpostavljenosti

V primeru nenamerne izpostavljenosti je treba upoštevati lokalne smernice o ravnanju z materialom humanega izvora, med drugim je treba kontaminirano kožo umiti in odstraniti kontaminirana oblačila. Delovne površine in materiale, ki so bili potencialno v stiku z zdravilom Ebvallo, je treba razkužiti z ustreznim razkužilom.

Varnostni ukrepi za odstranjevanje zdravila

Neuporabljeno zdravilo in ves material, ki je prišel v stik z zdravilom Ebvallo (trdni in tekoči odpadki), je treba obravnavati in zavreči kot morebitne kužne odpadke v skladu z lokalnimi smernicami o ravnanju z materialom humanega izvora.