

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ celler/ml injektionsvæske, dispersion

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.1 Generel beskrivelse

Ebvallo (tabelecleucel) er en allogen Epstein-Barr-virus (EBV)-specifik T-celle-immunterapi, der er rettet mod og eliminerer EBV-positive celler på en humant leukocyt-antigen (HLA)-begrænset måde. Tabelecleucel er fremstillet af T-celler, der er høstet hos humane donorer. Hvert Ebvallo-lot bliver testet for lysis-specificitet for EBV⁺-mål, T-cellernes HLA-begrænsning for specifik lysis og verificering af lav alloreaktivitet. Der udvælges et Ebvallo-lot til den enkelte patient fra det eksisterende produktlager, baseret på en passende HLA-begrænsning.

2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensætning

Hvert hætteglas indeholder en administrerbar volumen Ebvallo på 1 ml i en koncentration på $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ levedygtige T-celler/ml injektionsvæske, dispersion. De kvantitative oplysninger vedrørende den faktiske koncentration, HLA-profil og beregning af patientdosis er anført på lot-oplysningsarket, der er vedlagt i transportbeholderen med lægemidlet.

Det samlede antal hætteglas i hver æske (mellem 1 hætteglas og 6 hætteglas) svarer til doseringskravene for den enkelte patient, afhængigt af patientens legemsvægt (se pkt. 4.2 og 6.5).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 100 mg dimethylsulfoxid (DMSO) pr. ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, dispersion

En halvgennemsigtig, farveløs til let gul celledispersion.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Ebvallo er indiceret som monoterapi til behandling af voksne og pædiatriske patienter fra 2 år og derover med recideret eller refraktær Epstein-Barr-virus-positiv posttransplantations-lymfoproliferativ sygdom (EBV⁺ PTLD), der har fået mindst én tidligere behandling. Hos patienter, der har gennemgået organtransplantation, omfatter tidligere behandling kemoterapi, medmindre kemoterapi er uhensigtsmæssig.

4.2 Dosering og administration

Ebvallo skal administreres under tilsyn af en læge med erfaring i behandling af cancer under kontrollerede omstændigheder med adgang til passende faciliteter til håndtering af bivirkninger, herunder bivirkninger, der kræver akutte tiltag.

Dosering

Behandlingen består af flere injektionsdoser, der indeholder en dispersion af levedygtige T-celler, i ét eller flere hætteglas.

Den anbefalede dosis af Ebvallo indeholder 2×10^6 levedygtige T-celler pr. kg af patientens legemsvægt.

Dosisberegning

Patientens vægt (kg) \times måldosis (2×10^6 levedygtige T-celler/kg) = antal levedygtige T-celler, der skal administreres

Antal levedygtige T-celler, der skal administreres, \div faktisk koncentration (levedygtige T-celler/ml)* = nødvendig volumen af optøet celledispersion (ml)**

*Se oplysninger vedrørende den faktiske cellekoncentration pr. hætteglas på det medfølgende lot-oplysningsark og æsken.

**Den totale volumen af optøet celledispersion skal fortyndes. Se pkt. 6.6.

Bemærk: Koncentrationen af levedygtige T-celler på lot-oplysningsarket og æsken er den faktiske koncentration i hvert hætteglas. Den kan være forskellig fra den nominelle koncentration på hætteglasetiketten, som ikke bør anvendes til beregning af dosis i forbindelse med klargøring. Hvert hætteglas indeholder en administrerbar volumen på 1 ml.

Lægemidlet administreres over flere 35-dages cyklusser, hvor patienterne får Ebvallo på dag 1, 8 og 15, efterfulgt af observation til og med dag 35. Responset vurderes omtrent på dag 28.

Antallet af cyklusser, hvor lægemidlet skal administreres, bestemmes ud fra behandlingsresponsen, som vist i tabel 1. Hvis der ikke opnås komplet eller delvist respons, kan patienten skiftes til et Ebvallo-lot med en anden HLA-begrænsning (op til 4 forskellige begrænsninger), der udvælges fra det eksisterende produktlager.

Tabel 1: Behandlingsalgoritme

Observeret respons ^a	Handling
Komplet respons (CR)	Administrer endnu en cyklus Ebvallo med samme HLA-begrænsning. Hvis patienten opnår 2 på hinanden følgende CR'er (maksimalt respons), anbefales der ikke yderligere behandling med Ebvallo.
Delvist respons (PR)	Administrer endnu en cyklus Ebvallo med samme HLA-begrænsning. Hvis patienten opnår 3 på hinanden følgende PR'er (maksimalt respons), anbefales der ikke yderligere behandling med Ebvallo.
Stabil sygdom (SD)	Administrer endnu en cyklus Ebvallo med samme HLA-begrænsning. Hvis den efterfølgende cyklus resulterer i SD igen, administreres der Ebvallo med en anden HLA-begrænsning.
Progressiv sygdom (PD)	Administrer endnu en cyklus Ebvallo med en anden HLA-begrænsning.
Ikke-fastslået respons (IR)	Administrer endnu en cyklus Ebvallo med samme HLA-begrænsning. Hvis den efterfølgende cyklus resulterer i IR igen, administreres der Ebvallo med en anden HLA-begrænsning.

^a Komplet respons ved afslutningen af en cyklus efterfulgt af delvist respons eller andet respons ved en hvilken som helst efterfølgende cyklus vurderes som progressiv sygdom.

Monitorering

Det anbefales at monitorere vitalparametrene umiddelbart inden hver Ebvallo-injektion, inden for 10 minutter efter afslutning af injektionen og 1 time efter påbegyndelse af injektionen (se pkt. 4.4).

Glemte dosis

Hvis en patient glemmer en dosis, skal den glemte dosis gives så hurtigt som muligt.

Særlige populationer

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter ≥ 65 år (se pkt. 5.1). Ebvallo skal anvendes med forsigtighed til ældre (se pkt. 4.4).

Nedsat lever- og nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Dosering og administration er den samme hos pædiatriske patienter i alderen 2 år og derover som hos voksne patienter.

Ebvallos sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Ebvallo er udelukkende til intravenøs anvendelse.

Administration

- Ebvallo skal administreres som en enkelt dosis intravenøst efter fortynding.
- Sprøjten med det endelige lægemiddel skal tilsluttes til patientens intravenøse kateter og injiceres over 5 til 10 minutter.
- Når al Ebvallo i sprøjten er blevet indgivet, skylles det intravenøse drop med ≥ 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

For detaljerede instruktioner om klargøring, utilsigtet eksponering og bortskaffelse af lægemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

Kravene til sporbarheden af cellebaserede lægemidler til avanceret terapi skal overholdes. For at sikre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer samt den behandlede patients navn opbevares i en periode på 30 år efter produktets udløbsdato.

Tumor-flare-reaktion (TFR)

Der er set TFR med Ebvallo, som regel inden for de første dage efter behandling. TFR viser sig som en akut inflammatorisk reaktion med involvering af tumorsteder, hvilket kan omfatte pludselig og smertefuld øgning af tumorstørrelsen eller forstørrelse af sygdomsinvolverede lymfeknuder. TFR kan ligne sygdomsprogression.

Patienter med høj tumorbyrde inden behandlingen har risiko for svær TFR. Afhængigt af tumorens eller lymfadenopatiens placering kan der opstå komplikationer (f.eks. respirationsbesvær og kognitive forstyrrelser) som følge af en masseeffekt, herunder kompression/obstruktion af tilstødende anatomiske strukturer. Analgetika, non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) eller lokal strålebehandling kan overvejes inden administration af Ebvallo hos sådanne patienter, hvor tumorens placering potentielt kan medføre komplikationer. Patienterne bør monitoreres tæt for tegn og symptomer på TRF, især i den første cyklus.

Graft-versus-host-sygdom (GvHD)

Der er rapporteret om GvHD efter behandling med Ebvallo. Dette er måske snarere relateret til redueringen eller seponeringen af immunundertrykkende behandlinger for PTLD end til en direkte virkning af Ebvallo. Fordelen ved behandling med Ebvallo kontra risikoen for potentiel GvHD skal tages i betragtning. Patienterne bør monitoreres for tegn og symptomer på GvHD, såsom hududslæt, abnorme leverenzzymer i blodet, ikterus, kvalme, opkastning, diarré og blod i afføringen.

Organafstødning efter transplantation

Der er rapporteret om afstødning af transplanterede organer efter behandling med Ebvallo. Behandling med Ebvallo kan muligvis øge risikoen for afstødning af transplanterede organer. Dette er måske snarere relateret til redueringen eller seponeringen af immunundertrykkende behandlinger for PTLD end til en direkte virkning af Ebvallo. Fordelen ved behandling med Ebvallo kontra risikoen for potentiel organafstødning skal tages i betragtning, før behandlingen starter. Patienterne bør monitoreres for tegn og symptomer på organafstødning.

Afstødning af knoglemarv efter knoglemarvstransplantation

Der er en potentiel risiko for afstødning af knoglemarv efter transplantation på grund af humorale eller celledemedierede immunreaktioner. I kliniske studier er der ikke rapporteret om nogen tilfælde af afstødning af knoglemarv efter transplantation. Patienterne bør monitoreres for tegn og symptomer på afstødning af knoglemarv efter transplantation.

Cytokinfrigivelsessyndrom (CRS)

Der er rapporteret om CRS efter behandling med Ebvallo. Patienterne bør monitoreres for tegn og symptomer på CRS, såsom pyreksi, kuldegysninger, hypotension og hypoksi. Diagnosticering af CRS kræver udelukkelse af andre årsager til inflammatorisk respons, herunder infektion. CRS bør håndteres efter lægens skøn, baseret på patientens kliniske præsentation.

Immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS)

Der er rapporteret om ICANS efter behandling med Ebvallo. Patienterne bør monitoreres for tegn og symptomer på ICANS, såsom nedsat bevidsthedsniveau, forvirring, krampeanfald og hjerneødem. Diagnosticering af ICANS kræver udelukkelse af andre årsager.

Infusionsrelaterede reaktioner

Der er rapporteret om infusionsrelaterede reaktioner, såsom pyreksi og ikke-kardielle brystmerter, efter injektion af Ebvallo. Patienterne bør monitoreres i mindst 1 time efter behandlingen for tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner.

Overfølsomhedsreaktioner

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi, kan forekomme på grund af indholdet af dimethylsulfoxid (DMSO) i Ebvallo.

Overførsel af smitstoffer

Ebvallo er indhentet fra blodceller fra menneskedonorer. Donorerne bliver screenet og er blevet testet negative for relevante overførbare smitstoffer og sygdomme, herunder HBV, HCV og HIV. Selvom tabelecleucel-lots bliver testet for sterilitet, mycoplasma og fremmede agenser, er der en risiko for overførsel af smitstoffer.

Nogle tabelecleucel-lots bliver fremstillet fra donorer, der er positive for cytomegalovirus (CMV). Alle lots bliver testet for at sikre, at der ikke kan påvises fremmede agenser, herunder CMV. Under den kliniske udvikling blev der administreret tabelecleucel-lots, der hidrørte fra CMV-positive donorer, til CMV-negative patienter, når der ikke var et velegnet lot fra en CMV-seronegativ donor. Der blev ikke observeret nogen serokonverteringer i denne subpopulation.

Sundhedspersoner, der administrerer Ebvallo, skal derfor monitorere patienterne for tegn og symptomer på infektioner efter behandlingen, og om nødvendigt give relevant behandling.

Donation af blod, organer, væv og celler

Patienter behandlet med Ebvallo må ikke donere blod, organer, væv og celler til transplantationer.

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Ældre

Der findes kun begrænsede data vedrørende populationen af ældre. Baseret på tilgængelige data kan ældre personer (≥ 65 år) have øget risiko for alvorlige bivirkninger, som fører til hospitalsindlæggelse/forlængelse af hospitalsindlæggelse, psykiske lidelser, vaskulær sygdom samt infektioner og parasitære sygdomme. Der skal udvises forsigtighed ved anvendelse af Ebvallo til ældre patienter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Immunundertrykkende og cytotoxiske behandlinger

Visse samtidigt eller nyligt administrerede lægemidler, herunder kemoterapi (systemisk eller intratekal), behandlinger baseret på anti-T-celle-antistoffer, ekstrakorporal fotoforese eller brentuximab vedotin, kan potentielt påvirke Ebvallos virkning. Ebvallo bør kun administreres efter en tilstrækkelig udvaskningsperiode for sådanne stoffer.

Hos patienter i kronisk kortikosteroidbehandling bør dosen af disse lægemidler reduceres så meget, som det er klinisk sikkert og hensigtsmæssigt; anbefalingen er højst 1 mg/kg pr. dag af prednison eller tilsvarende. Ebvallo er ikke blevet vurderet hos patienter i behandling med kortikosteroiddoser over 1 mg/kg pr. dag af prednison eller tilsvarende.

I kliniske studier fik patienterne ciclosporin, tacrolimus, sirolimus og andre immunundertrykkende behandlinger i den laveste dosis, der blev vurderet at være klinisk sikker og hensigtsmæssig.

Antistoffer rettet mod CD20

Eftersom *in vitro*-karakteriseringsdata har vist fravær af CD20-ekspression på tabelecleucel, forventes anti-CD20-antistofbehandlinger ikke at påvirke tabelecleucels aktivitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen tilgængelige data fra anvendelse af tabelecleucel til gravide kvinder. Der er ikke udført reproduktions- og udviklingstoksicitetsstudier i dyr med tabelecleucel. Det er ukendt, om tabelecleucel kan overføres til fostret eller forårsage fosterskader ved administration til en gravid kvinde. Ebvallo bør ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, der ikke anvender kontraception. Gravide kvinder skal informeres om de potentielle risici for fosteret.

Der er utilstrækkelige eksponeringsdata til at give en anbefaling vedrørende varigheden af kontraception efter behandling med Ebvallo.

Amning

Det er ukendt, om tabelecleucel udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Ammende kvinder skal informeres om de potentielle risici for det ammede barn. Det skal besluttes, om amning eller behandling med tabelecleucel skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende tabelecleucels virkning på fertiliteten.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ebvallo påvirker i mindre grad evnen til føre motorkøretøj og betjene maskiner, for eksempel i form af svimmelhed eller træthed (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofil

De hyppigste bivirkninger var pyreksi (31,1 %), diarré (26,2 %), træthed (23,3 %), kvalme (18,4 %), anæmi (16,5 %), nedsat appetit (15,5 %), hyponatriæmi (15,5 %), mavesmerter (14,6 %), nedsat neutrofilital (14,6 %), nedsat antal hvide blodlegemer (14,6 %), øget aspartataminotransferase (13,6 %), obstipation (12,6 %), øget alaninaminotransferase (11,7 %), øget alkalisk phosphatase i blodet (11,7 %), hypoksi (11,7 %), dehydrering (10,7 %), hypotension (10,7%), tilstoppet næse (10,7 %) og udslæt (10,7 %). De mest alvorlige bivirkninger var tumor-flare-reaktion (1 %) og graft-versus-host-sygdom (4,9 %).

Bivirkningstabel

Sikkerhedsdatabasen består af data fra 340 patienter (EBV⁺ PTLD og andre EBV-associerede sygdomme) fra kliniske studier, en udvidet adgangsprotokol og anmodninger om *compassionate use*. Hyppigheden af bivirkninger blev beregnet hos 103 patienter fra ALLELE-studiet og EBV-CTL-201-studiet, for hvilke alle hændelser (alvorlige og ikke-alvorlige) blev indhentet. I resten af det kliniske udviklingsprogram blev der kun indhentet alvorlige hændelser. Bivirkninger, der er indberettet i kliniske forsøg, er anført nedenfor i tabel 2. Reaktionerne er anført efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppighederne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 2: Identificerede bivirkninger med Ebvallo

Systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
Infektioner og parasitære sygdomme	Øvre luftvejsinfektion Hudinfektion	Almindelig Almindelig
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Tumorsmerter Tumor-flare-reaktion	Almindelig Almindelig
Blod og lymfesystem	Anæmi Febril neutropeni	Meget almindelig Almindelig
Immunsystemet	Graft-versus-host-sygdom ^a	Almindelig
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit Hyponatriæmi Dehydrering Hypomagnesiæmi Hypokaliæmi Hypokalcæmi	Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig
Psykiske forstyrrelser	Konfusion Delirium Desorientering	Almindelig Almindelig Almindelig
Nervesystemet	Svimmelhed Hovedpine Nedsat bevidsthedsniveau Døsighed Perifer sensorisk neuropati	Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig
Hjerte	Takykardi	Almindelig
Vaskulære sygdomme	Hypotension Hedeture Cyanose	Meget almindelig Almindelig Almindelig
Luftveje, thorax og mediastinum	Hypoksi Tilstoppet næse Pibende vejrtrækning Pneumonitis Øvre luftvej-hoste-syndrom Pulmonal blødning	Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig
Mave-tarm-kanalen	Diarré Kvalme Mavesmerter ^b Obstipation Colitis Abdominal udspiling Flatulens Dyschezia	Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig
Hud og subkutane væv	Udslæt ^c Pruritus Hudsår Hypopigmentering af huden	Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelsvaghed Artralgi Rygsmarter Myalgi Artritis Ledstivhed Bløddelsnekrose	Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Pyreksi Træthed Kuldegysninger Brystsmerter ^d Smerter Lokalt ødem Generel forværring af fysisk helbred	Meget almindelig Meget almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig Almindelig
Undersøgelser	Nedsat neutrofil Nedsat antal hvide blodlegemer	Meget almindelig Meget almindelig

Systemorganklasse	Bivirkning	Hypighed
	Øget aspartataminotransferase	Meget almindelig
	Øget alaninaminotransferase	Meget almindelig
	Øget alkalisk fosfatase i blodet	Meget almindelig
	Nedsat lymfocytal	Almindelig
	Øget kreatinin i blodet	Almindelig
	Øget laktatdehydrogenase i blodet	Almindelig
	Nedsat trombocytal	Almindelig
	Nedsat fibrinogen i blodet	Almindelig
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ødem efter proceduren	Almindelig

^a Graft-versus-host-sygdom (GvHD) omfatter GvHD i mave-tarm-kanalen, GvHD i leveren, makulopapuløst udslæt (GvHD i huden)

^b Mavesmerter omfatter mavesmerter, mavegener, nedre mavesmerter

^c Udslæt omfatter udslæt, erytematøst udslæt, makulopapuløst udslæt, pustuløst udslæt

^d Brystmerter omfatter muskuloskeletale brystmerter, ikke-kardielle brystmerter

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Tumor-flare-reaktion

Der blev rapporteret om tumor-flare-reaktion hos 1 patient (1 %). Bivirkningen var grad 3, og patienten restituerede. Bivirkningen opstod på doseringsdagen og varede 60 dage.

Graft-versus-host-sygdom

Graft-versus-host-sygdom blev rapporteret hos 5 (4,9 %) patienter. To (40 %) patienter havde en bivirkning grad 1, 1 patient (20 %) havde en bivirkning grad 2, 1 patient (20 %) havde en bivirkning grad 3, og 1 (20 %) patient havde en bivirkning grad 4. Der blev ikke rapporteret om nogen fatale bivirkninger. Fire (80 %) patienter restituerede fra GvHD. Mediantiden indtil bivirkningens indtræden var 42 dage (inden for intervallet 8 til 44 dage). Medianvarigheden var 35 dage (inden for intervallet 7 til 133 dage).

Immunogenicitet

Der er potentiale for immunogenicitet med Ebvallo. Der er pt. ingen oplysninger, der tyder på, at potentiel immunogenicitet for Ebvallo påvirker sikkerheden eller virkningen.

Pædiatrisk population

Der er begrænsede data fra pædiatriske patienter (se pkt. 5.1). Otte patienter var ≥ 2 til < 6 år, 16 patienter var ≥ 6 til < 12 år, og 17 patienter var ≥ 12 til < 18 år. Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger var den samme hos børn som hos voksne. Bivirkningerne øget alaninaminotransferase, øget aspartataminotransferase og osteomyelitis var kun rapporteret som alvorlige hos de pædiatriske patienter.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen data vedrørende overdosering af Ebvallo.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: endnu ikke tildelt, ATC-kode: endnu ikke tildelt

Virkningsmekanisme

Ebvallo er en allogen, EBV-specifik T-celle-immunterapi, der er rettet mod og eliminerer EBV-inficerede celler på en HLA-begrænset måde. Ebvallo har en virkningsmekanisme, der svarer til den virkningsmekanisme, der er påvist med endogene cirkulerende T-celler hos de donorer, hvorfra lægemidlet hidrører. T-celle-receptoren for hver klonal population inden for Ebvallo genkender et EBV-peptid i kompleks med et specifikt HLA-molekyle på overfladen af målceller (den begrænsende HLA-allel) og gør det muligt for lægemidlet at udøve cytotoxisk aktivitet mod de EBV-inficerede celler.

Farmakodynamisk virkning

I flere kliniske studier ændrede de systemiske niveauer af cytokin IL-1 β , IL-2, IL-6 og TNF α sig ikke signifikant i forhold til baseline efter administration af Ebvallo.

Klinisk virkning og sikkerhed

ALLELE er et igangværende, ublindt, enkeltarmet fase 3-multicenterstudie hos 43 voksne og pædiatriske patienter med EBV⁺ PTLD efter organtransplantation (SOT) eller hæmatopoietisk celletransplantation (HCT) efter svigt af tidligere behandling. Patienterne blev inddelt i forudbestemte kohorter baseret på transplantat type og svigt af tidligere behandling af EBV⁺ PTLD. SOT-kohorten (29 patienter) bestod af SOT-patienter med svigt af monoterapi med rituximab (13 patienter) samt SOT-patienter med behandlingssvigt med rituximab plus kemoterapi (SOT-R+C, 16 patienter). HCT-kohorten (14 patienter) bestod af HCT-patienter med behandlingssvigt med rituximab. Egnede patienter havde en forudgående HCT eller SOT (nyre, lever, hjerte, lunge, pancreas, tyndtarm eller en given kombination), en diagnose med biopsi-dokumenteret EBV⁺ PTLD med radiografisk målbar sygdom og behandlingssvigt med rituximab som monoterapi eller rituximab plus et samtidigt eller sekventielt indgivet kemoterapiregime til behandling af EBV⁺ PTLD. Den hyppigst administrerede kemoterapi-kombination var cyclophosphamid, doxorubicinhydrochlorid, vincristinsulfat og prednison. Patienter med graft-versus-host-sygdom (GvHD) af grad ≥ 2 , aktiv PTLD i centralnervesystemet (CNS), Burkitt-lymfom, klassisk Hodgkins lymfom eller enhver type T-cellelymfom blev udelukket. Patienterne fik profylaktisk antiviral standardbehandling indtil 30 dage efter den sidste dosis Ebvallo. Tabel 3 opsummerer demografien og baselinekarakteristikaene fra de SOT R+C- og HCT-indicerede kohorter.

Tabel 3: Opsummering af demografi og baselinekarakteristika i ALLELE fra SOT R+C- og HCT-kohorterne

	Ebvallo SOT EBV ⁺ PTLD ^{a,b}	Ebvallo HCT EBV ⁺ PTLD ^a
	Efter rituximab og kemoterapi (N = 16)	Efter rituximab (N = 14)
Alder		
Median, år (min., maks.)	39,2 (16,7, 81,5)	51,9 (3,2, 73,2)
Mænd, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
ECOG-score (alder ≥ 16)^c		
Patienter i aldersgruppen	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Mangler	1 (6,3)	0
Lansky-score (alder < 16)^c		
Patienter i aldersgruppen	0	1

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^{a,b}	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Efter rituximab og kemoterapi (N = 16)	Efter rituximab (N = 14)
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
Øget LDH (alder ≥ 16), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
PTLD-tilpasset prognostisk indeks^d (alder ≥ 16), n (%)		
Lav risiko	1 (6,3)	1 (7,7)
Middel risiko	6 (37,5)	6 (46,2)
Høj risiko	8 (50,0)	6 (46,2)
Ikke kendt	1 (6,3)	0
PTLD-morfologi/-histologi, n (%)		
DLBCL	10 (62,5)	10 (71,4)
Andet ^e	4 (25,0)	3 (21,4)
Plasmablastisk lymfom	2 (12,5)	1 (7,1)
Ekstranodal sygdom	13 (81,3)	9 (64,3)
Tidligere behandlinger		
Mediant antal tidligere systemiske behandlinger (min., maks.)	2,0 (1, 5)	1,0 (1, 4)
Rituximab-monoterapi, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Rituximab-monoterapi som førstelinje, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Kemoterapiholdigt regime ^f , n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DLBCL = diffust storcellet B-celle-lymfom; EBV⁺ PTLD = Epstein-Barr-virus-positiv posttransplantations-lymfoproliferativ sygdom; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; HCT = hæmatopoietisk celletransplantation; LDH = laktatdehydrogenase; maks. = maksimum; min. = minimum; SOT = organtransplantation; SOT R+C = SOT-patienter med behandlingssvigt med rituximab plus kemoterapi

^a Patienterne fik mindst én dosis Ebvallo.

^b SOT-typer omfatter nyre, hjerte, lever, lunge, pancreas, tarm og multiviscera.

^c Procentdelene for ECOG- og Lansky-scorer blev baseret på antallet af patienter i den tilsvarende aldersgruppe.

^d Sygdomsrisikoen for PTLD-patienter blev vurderet ved baseline ved brug af det PTLD-tilpassede prognostiske indeks (baseret på alder, ECOG-score og serumniveau af LDH).

^e Morfologier, som ikke entydigt var DLBCL eller plasmablastisk lymfom, blev kategoriseret som 'Andet' og var overensstemmende med PTLD.

^f Kemoterapi-regimer kunne også have været kombineret med rituximab eller andre immunterapimidler.

Det primære effektendemål var objektiv responsrate (ORR) i henhold til evaluering ved uafhængig onkologisk responsbedømmelse (*Independent Oncologic Response Adjudication – IORA*) ved brug af Lugano-klassifikationskriterierne med modifikation i henhold til *Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria* (LYRIC). ORR blev opnået efter administration af Ebvallo med op til 2 forskellige HLA-begrænsninger (ét begrænsningsskift). Der blev udvalgt Ebvallo til den enkelte patient fra et eksisterende produktlager på baggrund af en passende HLA-begrænsning. Behandlingsplanen bestod af administration af Ebvallo via intravenøs injektion af 2×10^6 levedygtige T-celler/kg på dag 1, 8 og 15, efterfulgt af observation til og med dag 35 med vurdering af responset på omtrent dag 28. Antallet af cyklusser, hvor patienterne fik administreret Ebvallo, blev bestemt ud fra behandlingsresponset, som vist i tabel 1 (se pkt. 4.2). Sytten (39,5 %) patienter havde behov for behandling med et Ebvallo-lot med en anden HLA-begrænsning (begrænsningsskift). Ud af disse 17 patienter fik 15 patienter ét begrænsningsskift, 2 patienter fik 2 begrænsningsskift, og 5 (29,4 %) patienter opnåede et første respons efter det første begrænsningsskift. Effektrésultatene fra ALLELE-studiet er opsummeret i tabel 4 fra de SOT R+C- og HCT-indicerede kohorter.

Tabel 4: Opsummering af effektresultater i ALLELE fra SOT-R+C- og -HCT-kohorterne

	Ebvallo SOT EBV ⁺ PTLD ^a	Ebvallo HCT EBV ⁺ PTLD ^a
	Efter rituximab og kemoterapi (N = 16)	Efter rituximab (N = 14)
Objektiv responsrate^{b, c}, n (%)	9 (56,3)	7 (50,0)
95 % CI	29,9; 80,2	23,0; 77,0
Bedste samlede respons^c, n (%)		
Komplet respons	5 (31,3)	6 (42,9)
Delvist respons	4 (25,0)	1 (7,1)
Stabil sygdom	0	3 (21,4)
Progressiv sygdom	4 (25,0)	2 (14,3)
Ikke evaluerbar	3 (18,8)	2 (14,3)
Tid til respons^c (første komplette respons eller delvise respons)		
Median (min., maks.) tid til respons, måneder	1,1 (0,7, 4,1)	1,0 (1,0, 4,7)
Varighed af respons^c		
Median (min., maks.) opfølgning ved respons, måneder	2,3 (0,8, 15,2)	15,9 (1,3, 23,3)
Median DOR, måneder (95 % CI)	15,2 (0,8, 15,2)	23,0 (15,9; NE)
Patienter med varigt respons (DOR > 6 måneder), n	4	6
Median varighed af komplet respons, måneder (95 % CI)	14,1 (6,8; NE)	23,0 (15,9; NE)

CI = konfidensinterval; DOR = varighed af respons; EBV⁺ PTLD = Epstein-Barr-virus-positiv posttransplantations-lymfoproliferativ sygdom; HCT = hæmatopoietisk celletransplantation; KM = Kaplan-Meier; maks. = maksimum; min. = minimum; NE = ikke estimerbar; SOT = organtransplantation; SOT R+C = SOT-patienter med behandlingssvigt med rituximab plus kemoterapi

^a Patienterne fik mindst én dosis Ebvallo.

^b Den objektive responsrate var andelen af patienter, der opnåede respons (komplet respons eller delvist respons).

^c Respons vurderet ved uafhængig onkologisk responsvurdering (Independent Oncologic Response Adjudication – IORA).

Særlige populationer

Ældre

Baseret på begrænsede data blev der ikke set nogen overordnede forskelle i virkningen mellem patienter ≥ 65 år og yngre patienter. Sytten patienter var ≥ 65 til < 75 år, 3 patienter var ≥ 75 til < 85 år, og ingen patienter var ≥ 85 år.

Pædiatrisk population

Pædiatriske patienter med EBV⁺ PTLD på 2 år og derover er blevet behandlet med Ebvallo. Otte patienter var ≥ 2 til < 6 år, 16 patienter var ≥ 6 til < 12 år, 17 patienter var ≥ 12 til < 18 år. Baseret på begrænsede data var effekt- og sikkerhedsresultaterne hos pædiatriske patienter i overensstemmelse med resultaterne hos voksne.

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Ebvallo i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af Epstein-Barr-virus-associeret posttransplantations-lymfoproliferativ sygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår". Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Ved administration af Ebvallo udviser cirkulerende EBV-mårettede cytotoksiske T-lymfocytter en median stigning på 1,33 fold fra baseline til maksimal ekspansion. Respondenter udviser en median stigning på 1,74 fold, mens ikke-respondenter viser et median fald på 0,67 fold. Det specifikke tidspunkt for denne ekspansion varierer i høj grad fra patient til patient; den maksimale ekspansion er imidlertid påvist at korrelere med responset på Ebvallo.

Ebvallo er et *ex vivo*-ekspanderet T-celleprodukt, som ikke er genetisk modificeret. Produktet har således en karakter og tilsigtet anvendelse, der gør, at det er irrelevant med konventionelle studier, herunder af absorption, fordeling, metabolisme og udskillelse.

Særlige populationer

Nedsat nyre- og leverfunktion

Tabelecleucels sikkerhed og virkning er ikke undersøgt hos patienter med svær nedsat nyre- eller leverfunktion. Indvirkning på tabeclucels farmakokinetik på grund af nedsat nyre- eller leverfunktion anses dog for at være meget usandsynlig.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Ebvallo består af humane T-celler, som ikke er genetisk modificeret; derfor er det ikke muligt med *in vitro*-analyser og studier af *ex vivo*-modeller eller *in vivo*-modeller at vurdere og forudsige produktets toksikologiske karakteristika hos mennesker på nøjagtig vis. Derfor er der ikke udført konventionelle studier af toksikologi, karcinogenicitet, genotoksicitet, mutagenicitet og reproduktionstoksikologi med Ebvallo.

I studier udført i immundefekte dyremodeller for EBV⁺ PTLD blev der ikke fundet åbenlyse tegn på toksicitet (f.eks. tab af aktivitet eller vægttab) i forbindelse med en enkelt dosis Ebvallo.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Dimethylsulfoxid
Humant serumalbumin
Phosphatbufferet saltvand

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

5 år ved opbevaring i dampfasen af flydende nitrogen ved ≤ -150 °C. Fremstillingsdatoen (MFD) for det pågældende lægemiddel-lot er angivet på hætteglasset. Udløbsdatoen er angivet på lot-oplysningsarket og æsken.

Lægemidlet skal optøs og fortyndes inden for 1 time fra optøningens start. Indgivelse skal være afsluttet inden for 3 timer fra optøningens start (se pkt. 6.6).

Opbevares ved temperaturer mellem 15 °C og 25 °C efter optøning og fortynding. Beskyttes mod lys. Må ikke nedfryses igen. Må ikke bestråles.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Æsken med Ebvallo skal opbevares i dampfasen af flydende nitrogen ved ≤ -150 °C, indtil umiddelbart før det skal klargøres til administration. Den medfølgende transportbeholder med flydende nitrogendamp kan opretholde den korrekte temperatur, fra beholderen bliver forseget til den planlagte dosis. Temperaturen skal kontrolleres regelmæssigt. Tre temperaturudsving op til -80 °C er tilladte.

Opbevaringsforhold efter optøning og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ebvallo leveres i 2 ml-hætteglas med en prop af cyklisk olefin-copolymer og et lukke af termoelastomer, der indeholder 1 ml administrerbar celledispersion.

Æsken indeholder et variabelt antal hætteglas (mellem 1 hætteglas og 6 hætteglas), alt efter den nødvendige, patientspecifikke dosis.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Forsigtighedsregler vedrørende håndtering og administration af lægemidlet

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndterer Ebvallo, skal tage passende forholdsregler (brug af handsker og briller) for at undgå potentiel overførsel af smitsomme sygdomme.

Klargøring inden administration

Patientens identitet skal stemme overens med patient-identifikatorerne (PFPIN og institutionens patient-ID) på det medfølgende lot-oplysningsark og æske. Overensstemmelsen mellem produktet og patienten skal kontrolleres ved at sammenligne oplysningerne på lot-oplysningsarket med oplysningerne på 1) æsken (overensstemmende PFPIN og FDP-nummer) og på 2) etiketten på hætteglasset (overensstemmende lot-nummer og donor-ID). Ebvallo må ikke klargøres eller indgives, hvis patientens identitet eller overensstemmelsen mellem produktet og patienten ikke kan bekræftes. Inden optøning skal det tilsikres, at de nødvendige dosisberegninger er udført (se pkt. 4.2), at alle nødvendige materialer til klargøring af dosen forefindes, og at patienten er til stede og er blevet klinisk evalueret.

Nødvendige materialer til klargøring af dosis

- Sterile sprøjter:
 - Doseringsprøjte (vælg en sprøjtestørrelse, der kan indeholde den påkrævede mængde solvens [se *Klargøring af solvens*] og celledispersion)
 - Sprøjte til oprækning af produktet [vælg en sprøjtestørrelse, der muliggør korrekt afmåling, og som kan indeholde den beregnede volumen af celledispersion (se pkt. 4.2)]
- Solvens (steril, non-pyrogen multi-elektrolyt injektionsvæske, opløsning, type 1, pH 7,4)
- Aseptisk udstyr til overførsel af produktet (18 G sprøjtekanyler uden filter, Luer-lock-adapter, Luer-lock-hætte)

Klargøring af solvens

- Vælg den korrekte volumen af solvens (30 ml for patienter, der vejer ≤ 40 kg; 50 ml for patienter, der vejer > 40 kg).
- Træk den valgte volumen af solvens op i doseringsprøjten ved aseptisk teknik.

Optøning

- Optøningsprocessen for Ebvallo kan startes, når patienten er ankommet og er blevet klinisk evalueret.
- Tag æsken ud af dampfasen af flydende nitrogen ved ≤ -150 °C.
- Frosne hætteglas med Ebvallo skal anbringes i en steril pose under optøning for at beskytte mod kontaminering og optøs opretstående i et 37 °C vandbad eller tøroptøningsskab.
- Registrer tidspunktet for opstart af optøning. Mens lægemidlet tør op, slynges hætteglasset/hætteglassene med produktet forsigtigt indtil fuldstændig optøning ved inspektion (cirka 2,5 til 15 minutter). Produktet skal fjernes fra optøningsudstyret, så snart optøningen er fuldstændig.
- Klargøringen af dosen skal være fuldført senest 1 time efter opstart af optøning.
- Optøet eller klargjort produkt må ikke nedfrys igen. Må ikke bestråles.

Fortynding og klargøring af dosis

- Hætteglasset/-glassene vendes forsigtigt op og ned, indtil celledispersionen er blandet.
- Ved aseptisk teknik trækkes den påkrævede volumen celledispersion op af det/de medfølgende hætteglas og ind i optrækssprøjten ved hjælp af en 18G kanyle uden filter (se pkt. 4.2).
- Ved aseptisk teknik overføres celledispersionen fra optrækssprøjten til doseringssprøjten (som forinden er blevet tilført solvens). Sørg for, at alt indholdet i optrækssprøjten bliver overført.
- Kontrollér den fortyndede Ebvallo i doseringssprøjten: Celledispersionen skal være en halvgennemsigtig, uklar opløsning. Fortsæt med at blande opløsningen forsigtigt, hvis der er synlige klumper. Små klumper af cellemateriale bør opløses ved forsigtig manuel blanding.
- Bevar Ebvallo mellem 15 °C og 25 °C under klargøring og administration af dosen. Klargøringen af dosen skal være fuldført senest 1 time efter opstart af optøningen. Administrationen skal være fuldført senest 3 timer efter opstart af optøningen.

Foranstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

I tilfælde af utilsigtet eksponering skal de lokale retningslinjer for håndtering af humanderiveret materiale følges. Dette kan omfatte afvaskning af kontamineret hud og fjernelse af kontamineret beklædning. Arbejdsoverflader og materialer, der potentielt kan have været i kontakt med Ebvallo, skal dekontamineres med et passende desinfektionsmiddel.

Forsigtighedsregler vedrørende bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel samt alle materialer, der har været i kontakt med Ebvallo (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt smitsomt affald i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af humanderiveret materiale.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1700/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. december 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
For at sikre tilstrækkelig monitorering af tabeclucels sikkerhed og virkning i behandlingen af patienter med EBV ⁺ PTLD skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende årlige opdateringer med eventuelle nye oplysninger om tabeclucels sikkerhed og virkning.	Årligt (med revurdering)
Ikke-interventionelle sikkerhedsstudier efter tilladelse til markedsføring (PASS): An Observational, Post-authorisation Safety Study to Describe the Safety and Effectiveness of Tabeclucel in Patients with Epstein-Barr Virus-Positive Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Real-world Setting in Europe (et observationelt sikkerhedsstudie efter tilladelse til markedsføring til beskrivelse af tabeclucels sikkerhed og virkning hos patienter med Epstein-Barr-virus-positiv posttransplantations-lymfoproliferativ sygdom i real world-regi i Europa).	Indsendelse af protokol: inden for 3 måneder fra markedsføringstilladelsen Rapporter over studiets forsløb: årligt (med årlig revurdering)
Med henblik på yderligere at beskrive tabeclucels langsigtede virkning og sikkerhed hos patienter med EBV ⁺ PTLD skal indehaveren af markedsføringstilladelsen indsende de endelige resultater af det igangværende studie ATA129-EBV-302: A Multicentre, Open-Label, Phase 3 Study of Tabeclucel for Solid Organ or Allogeneic Haematopoietic Cell Transplant Subjects with Epstein-Barr Virus-Associated Post-Transplant Lymphoproliferative Disease after Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy (et åbent fase 3-multicenterstudie af tabeclucel til patienter med Epstein-Barr-virus-associeret posttransplantations-lymfoproliferativ sygdom efter organtransplantation eller hæmatopoietisk celletransplantation og efter svigt af tidligere behandling med rituximab eller rituximab plus kemoterapi).	Foreløbige rapporter: med årlig revurdering Endelig klinisk studierapport: december 2027

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ celler/ml injektionsvæske, dispersion
tabelecleucel (EBV-specifikke levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En allogen Epstein-Barr-virus (EBV)-specifik T-celle-immunterapi. Hvert hætteglas indeholder en administrerbar volumen på 1 ml i en koncentration på $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ levedygtige T-celler/ml injektionsvæske, dispersion.
Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: dimethylsulfoxid, humant serumalbumin, fosfatbufferet saltvand. **Se indlægssedlen for yderligere information.**

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, dispersion

Æsken indeholder en enkelt dosis (mellem 1 hætteglas og 6 hætteglas), alt efter den nødvendige, patientspecifikke dosis. Hvert hætteglas indeholder en administrerbar volumen på 1 ml.
Se den faktiske koncentration og lot-oplysningsarket med henblik på beregning af patientdosis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Optø ikke hætteglasset/-glassene, før patienten er på stedet og klar til indgivelsen.

Inden optøning skal det tilsikres, at:

1. Patient-identifikatorer og overensstemmelse mellem produkt og patient er blevet kontrolleret.
2. Dosisberegningerne er gennemført.
3. De nødvendige materialer er tilgængelige.
4. Patienten er klar til indgivelsen.

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares nedfrosset i dampfasen af flydende nitrogen ved ≤ -150 °C, indtil umiddelbart før det skal klargøres til administration. Må ikke nedfryses igen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel eller affaldsmaterialer skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af humanderiveret materiale.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/22/1700/001

13. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

PFPIN:
Institutionens patient-ID:
Lot-nummer:
FDP-nummer:
Antal hætteglas:
Faktisk koncentration: $X,X \times 10^7$ levedygtige T-celler/ml
Donor-ID:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Ikke relevant.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

Ikke relevant.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ celler/ml injektionsvæske, dispersion
tabelecleucel (EBV-specifikke levedygtige T-celler)
i.v. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER, DONATIONS- OG PRODUKTKODER

Lot XXXXXXXXXXXX
Donor-ID XXXX-XXXX-X

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

1 ml

6. ANDET

MFD
allogen

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ LOT-OPLYSNINGSARKET, DER FØLGER MED HVER FORSENDELSE TIL ÉN PATIENT

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ celler/ml injektionsvæske, dispersion
tabelecleucel (EBV-specifikke levedygtige T-celler)

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF

En allogen Epstein-Barr-virus (EBV)-specifik T-celle-immunterapi. Hvert hætteglas indeholder en administrerbar volumen på 1 ml i en koncentration på $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ levedygtige T-celler/ml injektionsvæske, dispersion.
Dette lægemiddel indeholder celler af human oprindelse.

Den faktiske koncentration er anført nedenfor og skal anvendes til beregning af patientens dosis.

3. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER SAMT DOSIS AF LÆGEMIDLET

BEREGNING AF PATIENTDOSIS

Volumen af solvens, der skal anvendes (ml) _____

Patienten vægt (kg) _____

× måldosis (2×10^6 levedygtige T-celler/kg) =

Levedygtige T-celler, der skal administreres _____

÷

Faktisk koncentration (levedygtige T-celler/ml) _____

=

Nødvendig volumen af optøet celledispersion (ml) -----

4. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Optø ikke hætteglasset/-glassene, før patienten er på stedet og klar til indgivelsen.

Inden optøning skal det tilsikres, at:

1. Patient-identifikatorer og overensstemmelse mellem produkt og patient er blevet kontrolleret.
2. Dosisberegningerne er gennemført.
3. De nødvendige materialer er tilgængelige.
4. Patienten er klar til indgivelsen.

Til intravenøs anvendelse efter fortynding.

5. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Gem dette dokument, og hav det ved hånden i forbindelse med klargøring af Ebvallo til administration.

6. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares nedfrosset i dampfasen af flydende nitrogen ved ≤ -150 °C, indtil umiddelbart før det skal klargøres til administration. Må ikke nedfryses igen.

Transportsikkerheden og produktkvaliteten under forsendelsen bliver overvåget via udbydere af transport- og forsendelsesydelser. På tidspunktet for klargøring af dosis skal det kontrolleres, at lægemidlet er opbevaret ved ≤ -150 °C. Derudover skal det kontrolleres, at der er overensstemmelse mellem produktet og patienten ved at sammenligne oplysningerne i dette dokument med oplysningerne på 1) æsken (overensstemmende PFPIN og FDP-nummer) og på 2) etiketten på hætteglasset (overensstemmende lot-nummer og donor-ID).

7. UDLØBSDATO OG ANDRE BATCHSPECIFIKKE OPLYSNINGER

OPLYSNINGER OM LEVERET LOT

Følgende lot er blevet fremstillet og inkluderet i denne forsendelse:

Lot-nummer		
Donor-ID		
Færdigt lægemiddelprodukt-nummer (FDP-nummer)		
Antal hætteglas		
Faktisk koncentration (levedygtige T-celler/ml)		
Udløbsdato		
Donors/donorerede cellers markører for cytomegalovirus (CMV)	IgM-antistoffer	
	IgG-antistoffer	
	Nukleinsyretest (NAT)	

PRODUKT-LOTTETS HLA-PROFIL (begrænsninger med **fed rød**)

HLA	ALLEL 1	ALLEL 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

8. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Ikke anvendt lægemiddel eller affaldsmaterialer skal bortskaffes i henhold til de lokale retningslinjer for håndtering af humanderiveret materiale.

9. DONATIONS- OG PRODUKTKODER

PATIENTOPLYSNINGER

Pierre Fabre patient-identifikationsnummer (PFPIN)	
Institutionens patient-ID	
Patientens vægt (kg)	
SEC	

10. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrig

11. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/22/1700/001

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ celler/ml injektionsvæske, dispersion
tabelecleucel (EBV-specifikke levedygtige T-celler)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Ebvallo
3. Sådan indgives Ebvallo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Ebvallo indeholder det aktive stof tabeclucel.

Tabeclucel er et allogent T-celle-immunterapi-middel. Det kaldes et allogent immunterapi-middel, fordi de blodceller, der er blevet brugt til at fremstille dette lægemiddel, stammer fra menneskedonorer, som ikke er beslægtet med den patient, der behandles. Ebvallo er fremstillet i et laboratorium af T-celler (en type hvide blodlegemer) fra en rask donor, der er immun over for Epstein-Barr-virus. Disse celler er blevet udvalgt specifikt, så de passer til den patient, som får Ebvallo. Ebvallo indgives som en injektion i en vene.

Ebvallo anvendes til behandling af en sjælden slags kræft, der kaldes Epstein-Barr-viruspositiv posttransplantations-lymfoproliferativ sygdom (EBV⁺ PTLD), hos voksne og børn på 2 år og ældre. Nogle personer oplever denne sygdom måneder eller år, efter de har fået en transplantation. Patienterne vil have modtaget behandling af denne sygdom med andre lægemidler, for eksempel monoklonale antistoffer eller kemoterapi, før de får Ebvallo.

2. Det skal du vide, før du får Ebvallo

Få ikke Ebvallo

- hvis du er allergisk over for tabeclucel eller et af de øvrige indholdsstoffer i Ebvallo (angivet i afsnit 6). Spørg lægen til råds, hvis du tror, at du muligvis er allergisk.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller sygeplejersken, før du får Ebvallo, hvis:

- du har fået en organtransplantation eller knoglemarvstransplantation, så lægen kan overvåge dig for tegn og symptomer på afstødning af transplantatet.

- du er 65 år eller ældre, så lægen kan overvåge dig for alvorlige bivirkninger. Eivallo skal anvendes med forsigtighed til ældre patienter.

Kontakt lægen eller sygeplejersken, efter du har fået Eivallo, hvis:

- du har tegn og symptomer på tumor-flare-reaktion. Afhængigt af tumorens placering kan Eivallo forårsage en bivirkning kaldet tumor-flare-reaktion. Tumoren eller forstørrede lymfeknuder kan pludselig blive smertefulde eller blive større og forårsage problemer for organer ved siden af tumoren. Tumor-flare-reaktion opstår som regel i de første få dage efter indgivelse af Eivallo. Din læge vil overvåge dig efter de første par doser for at se, om din tumor eller lymfeknuder bliver så store, at de kan forårsage problemer. Din læge kan give dig andre lægemidler til behandling/forebyggelse af tumor-flare-reaktion.
- du har tegn og symptomer på graft-versus-host-sygdom (GvHD). Sådanne symptomer kan være hududslæt, abnorme leverenzymmer i blodet, gulfarvning af huden, kvalme, opkastning, diarré og blodig afføring.
- du har tegn og symptomer på en alvorlig immunreaktion kaldet cytokinfrigivelsessyndrom (CRS), såsom feber, kuldegysninger, lavt blodtryk og åndenød.
- du har tegn og symptomer på en alvorlig immunreaktion kaldet immuneffektorcelle-associeret neurotoksicitetssyndrom (ICANS), såsom nedsat bevidsthedsniveau, forvirring, krampeanfald og hævelse i hjernen.
- du har tegn og symptomer på infusionsrelaterede reaktioner, såsom feber.

Eivallo indeholder dimethylsulfoxid (DMSO), som kan forårsage en allergisk reaktion. Lægen eller sygeplejersken vil overvåge dig for tegn og symptomer på en allergisk reaktion. Se afsnit 2 "Eivallo indeholder natrium og dimethylsulfoxid (DMSO)".

Eivallo er blevet testet for smitsomme mikrober, men der er stadig en lille risiko for infektion. Lægen eller sygeplejersken vil overvåge dig for tegn og symptomer på infektioner og give dig behandling efter behov.

Efter behandling med Eivallo må du ikke donere blod, organer, væv eller celler.

Brug af anden medicin sammen med Eivallo

Fortæl altid lægen eller sygeplejersken, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Før du får Eivallo, skal du fortælle det til lægen eller sygeplejersken, hvis du tager medicin såsom kemoterapi eller kortikosteroider, da disse lægemidler kan påvirke Eivallos virkning. Hvis du får kemoterapi, kan den påvirke, hvor godt Eivallo virker. Hvis du tager kortikosteroider, skal din læge mindske dosen af kortikosteroider.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel. Det skyldes, at lægemidlets virkning hos gravide eller ammende kvinder ikke er klarlagt, og at det muligvis kan skade det ufødte eller ammede barn. Eivallo bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender kontrception.

- Hvis du bliver gravid eller får mistanke om, at du er gravid, efter at du er startet i behandling med Eivallo, skal du straks kontakte lægen.
- Tal med lægen om nødvendig prævention.
- Fortæl det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at gøre det. Lægen vil hjælpe dig med at beslutte, om du skal ophøre med amning eller afbryde behandlingen med Eivallo, idet der tages højde for fordelene ved amning i forhold til fordelene ved behandling for moderen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Ebvallo påvirker i mindre grad evnen til føre motorkøretøj og betjene maskiner. Hvis du oplever ændringer i din tænkeevne eller årvågenhed efter behandling med dette lægemiddel, skal du undlade at føre motorkøretøj og betjene maskiner og informere lægen med det samme.

Ebvallo indeholder natrium og dimethylsulfoxid (DMSO)

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

Dette lægemiddel indeholder 100 mg DMSO pr. ml. Se "Advarsler og forsigtighedsregler" under punkt 2.

3. Sådan får du Ebvallo

Du vil altid få indgivet Ebvallo af en læge eller sygeplejerske på hospitalet.

Lægen eller sygeplejersken giver dig Ebvallo via injektion i en vene. Det tager som regel 5 til 10 minutter pr. injektion.

Hver behandlingscyklus består af 35 dage. Du vil få 1 injektion om ugen i 3 uger, efterfulgt af cirka 2 ugers observation for at se, om du skal have mere end én cyklus. Lægen vil beslutte hvor mange cyklusser, du skal have, afhængigt af hvordan din sygdom reagerer på Ebvallo.

Før du får Ebvallo

Lægen eller sygeplejersken vil kontrollere dine vitalparametre før hver injektion.

Efter du har fået Ebvallo

Lægen eller sygeplejersken vil overvåge dine vitalparametre, herunder dit blodtryk, i cirka 1 time efter injektionen.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt straks lægen, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger, efter du har fået Ebvallo:

- Tumor-flare-reaktion med symptomer såsom åndenød, ændringer i tænkeevne eller årvågenhed, smerter på tumorstedet, hævede og ømme lymfeknuder på tumorstedet, lav feber.
- Graft-versus-host-sygdom (GvHD) med symptomer såsom hududslæt, abnorme leverenzymmer i blodet, gulfarvning af huden, kvalme, opkastning, diarré og blodig afføring.

Øvrige bivirkninger

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter)

- Feber
- Diarré
- Træthed
- Kvalme
- Lave niveauer af røde blodlegemer (anæmi)
- Nedsat appetit
- Nedsat natriumindhold i blodet
- Mavesmerter eller -gener
- Nedsat antal hvide blodlegemer (herunder neutrofiler)

- Øgede leverenzymmer i blodet
- Forstoppelse
- Øget niveau af enzymet basisk fosfatase i blodet
- Nedsat iltniveau
- Dehydrering
- Lavt blodtryk
- Tilstoppet næse
- Hududslæt, som kan være rødt, knudret eller pusfyldt

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter)

- Svimmelhed
- Hovedpine
- Nedsat niveau af magnesium, kalium eller calcium i blodet
- Kløe
- Kuldegysninger
- Nedsat antal hvide blodlegemer (lymfocytter)
- Nedsat antal hvide blodlegemer (neutrofiler) med feber
- Muskelsvaghed
- Ledsmerter, -hævelse og -stivhed
- Øget niveau af kreatinin i blodet
- Pibende vejrtrækning
- Forvirring og desorientering
- Rygsmerter
- Muskelsmerter
- Næse- og halsinfektion
- Brystsmerter
- Øget niveau af laktatdehydrogenase i blodet
- Tyktarmsbetændelse
- Smerter
- Nedsat antal blodplader i blodet
- Oppustethed
- Delirium
- Nedsat bevidsthedsniveau
- Hedeture
- Lungebetændelse
- Søvnighed
- Hurtigt hjerteslag
- Tumorsmerter
- Nedsat niveau af fibrinogen i blodet (et protein, der bidrager til blodstørkning)
- Tarmluft
- Hævelse
- Hudsår
- Blå hudfarve på grund af lavt iltniveau
- Svær eller smertefuld afføring
- Generel forværring af fysisk helbred
- Følelseløshed, snurren eller brændende fornemmelse i hænder eller fødder
- Blødning i lungerne
- Misfarvning af huden
- Hudinfektion
- Nedbrydning af blødder
- Vedvarende hoste

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Din læge, apotekspersonalet eller en sygeplejerske har ansvaret for opbevaringen af dette lægemiddel og korrekt bortskaffelse af eventuelt ubrugt produkt. Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner. Brug ikke lægemidlet efter udløbsdatoen. Udløbsdatoen er angivet på lot-oplysningsarket og æsken.

Opvar Ebvallo nedfrosset i dampfasen af flydende nitrogen ved $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$ eller derunder, indtil det skal optøs og anvendes. Lægemidlet skal optøs og fortyndes inden for 1 time fra optøningens start. Indgivelse skal være afsluttet inden for 3 timer fra optøningens start.

Opbevares ved temperaturer mellem $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ og $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ efter optøning og fortynding. Beskyttes mod lys. Må ikke nedfryses igen. Må ikke bestråles.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Ebvallo indeholder:

- Ebvallo indeholder tabelecleucel i en koncentration på cirka $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ celler/ml.
- Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer): dimethylsulfoxid, humant serumalbumin, phosphatbufferet saltvand. Se afsnit 2, "Ebvallo indeholder natrium og dimethylsulfoxid (DMSO)".

Udseende og pakningsstørrelser

Ebvallo er en halvgennemsigtig, farveløs til let gul celledispersion til injektion.

Ebvallo leveres i æsker til den enkelte patient indeholdende 1 hætteglas til 6 hætteglas, alt efter den nødvendige, patientspecifikke dosis. Hvert hætteglas indeholder 1 ml af dette lægemiddel.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Frankrig

Fremstiller

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Parc industriel de la Chartreuse

81100 Castres

Frankrig

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår". Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Nedenstående oplysninger er kun til sundhedspersoner:

Det er vigtigt, at du læser hele denne procedure igennem, før du administrerer Ebvallo.

Forsigtighedsregler vedrørende håndtering og administration af lægemidlet

- Dette lægemiddel indeholder humane blodceller. Sundhedspersoner, der håndter Ebvallo, skal tage passende forholdsregler (brug af handsker og briller) for at undgå potentiel overførsel af smitsomme sygdomme.

Klargøring inden administration

- Patientens identitet skal stemme overens med patient-identifikatorerne (PFPIN og institutionens patient-ID) på det medfølgende lot-oplysningsark og æsken. Overensstemmelsen mellem produktet og patienten skal kontrolleres ved at sammenligne oplysningerne på lot-oplysningsarket med oplysningerne på 1) æsken (overensstemmende PFPIN og FDP-nummer) og på 2) etiketten på hætteglasset (overensstemmende lot-nummer og donor-ID). Ebvallo må ikke klargøres eller indgives, hvis patientens identitet eller overensstemmelsen mellem produktet og patienten ikke kan bekræftes. Inden optøning skal det tilsikres, at de nødvendige dosisberegninger er udført, at alle nødvendige materialer til klargøring af dosen forefindes, og at patienten er til stede og er blevet klinisk evalueret.

Dosisberegning

- Se oplysninger vedrørende cellekoncentrationen pr. hætteglas på det medfølgende lot-oplysningsark og æsken.
- Bemærk: Koncentrationen af levedygtige T-celler på lot-oplysningsarket og æsken er den faktiske koncentration i hvert hætteglas. Den kan være forskellig fra den nominelle koncentration på hætteglasetiketten, som ikke bør anvendes til beregning af dosis i forbindelse med klargøring. Hvert hætteglas indeholder en administrerbar volumen på 1 ml.

Klargøring af solvens

- Vælg den korrekte volumen af solvens (30 ml for patienter, der vejer ≤ 40 kg; 50 ml for patienter, der vejer > 40 kg)
- Træk den valgte volumen af solvens op i doseringsprøjten ved aseptisk teknik.

Optøning

- Optøningsprocessen for Ebvallo kan startes, når patienten er ankommet og er blevet klinisk evalueret.
- Tag æsken ud af dampfasen af flydende nitrogen ved ≤ -150 °C.
- Frosne hætteglas med Ebvallo skal anbringes i en steril pose under optøning for at beskytte mod kontaminering og optøs opretstående i et 37 °C vandbad eller tøroptøningsskab.
- Registrer tidspunktet for opstart af optøning. Mens lægemidlet tør op, slynges hætteglasset/hætteglassene med produktet forsigtigt indtil fuldstændig optøning ved inspektion (cirka 2,5 til 15 minutter). Produktet skal fjernes fra optøningsudstyret, så snart optøningen er fuldstændig.
- Klargøringen af dosen skal være fuldført senest 1 time efter opstart af optøning.
- Optøet eller klargjort produkt må ikke nedfryses igen. Må ikke bestråles.

Fortynding og klargøring af dosis

- Hætteglasset/-glassene vendes forsigtigt op og ned, indtil celledispersionen er blandet.
- Ved aseptisk teknik trækkes den påkrævede volumen celledispersion op af det/de medfølgende hætteglas og ind i optrækssprøjten ved hjælp af en 18G kanyle uden filter.
- Ved aseptisk teknik overføres celledispersionen fra optrækssprøjten til doseringssprøjten (som forinden er blevet tilført solvens). Sørg for, at alt indholdet i optrækssprøjten bliver overført.
- Kontrollér den fortyndede Ebvallo i doseringssprøjten: Celledispersionen skal være en halvgennemsigtig, uklar opløsning. Fortsæt med at blande opløsningen forsigtigt, hvis der er synlige klumper. Små klumper af cellemateriale bør opløses ved forsigtig manuel blanding.
- Bevar Ebvallo mellem 15 °C og 25 °C under klargøring og administration af dosen. Klargøringen af dosen skal være fuldført senest 1 time efter opstart af optøningen. Administrationen skal være fuldført senest 3 timer efter opstart af optøningen.

Administration

- Administrer Ebvallo som en enkelt dosis intravenøst efter fortynding.
- Tilslut sprøjten med det endelige lægemiddel til patientens intravenøse kateter, og injicer det over 5 til 10 minutter.
- Når al Ebvallo i sprøjten er blevet indgivet, skylles det intravenøse drop med ≥ 10 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning.

Forstaltninger, der skal træffes i tilfælde af utilsigtet eksponering

I tilfælde af utilsigtet eksponering skal de lokale retningslinjer for håndtering af humanderiveret materiale følges. Dette kan omfatte afvaskning af kontamineret hud og fjernelse af kontamineret beklædning. Arbejdsoverflader og materialer, der potentielt kan have været i kontakt med Ebvallo, skal dekontamineres med et passende desinfektionsmiddel.

Forsigtighedsregler vedrørende bortskaffelse af lægemidlet

Ikke anvendt lægemiddel samt alle materialer, der har været i kontakt med Ebvallo (fast og flydende affald), skal håndteres og bortskaffes som potentielt smitsomt affald i henhold til lokale retningslinjer for håndtering af humanderiveret materiale.