

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ebvallo  $2.8 \times 10^7$  -  $7.3 \times 10^7$  κύτταρα/mL ενέσιμη διασπορά

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### 2.1 Γενική περιγραφή

Το Ebvallo (tabelecleucel) είναι μια αλλογενής ανοσοθεραπεία T-κυττάρων ειδικά για τον ιό Epstein-Barr (EBV) που στοχεύει και εξαλείφει τα EBV-θετικά κύτταρα βάσει ενός ανθρώπινου λευκοκυτταρικού αντιγόνου, (HLA) περιορισμού. Το tabelecleucel παράγεται από T κύτταρα που συλλέγονται από ανθρώπινους δότες. Κάθε παρτίδα Ebvallo ελέγχεται για την εξειδίκευση ως προς τη λύση των EBV<sup>+</sup> στόχων, εξειδίκευση του HLA περιορισμού των T κυττάρων για την συγκεκριμένη λύση και επαλήθευση της χαμηλής αλλοδραστικότητας. Μια παρτίδα Ebvallo επιλέγεται για κάθε ασθενή από το υπάρχον απόθεμα προϊόντων με βάση έναν κατάλληλο περιορισμό HLA.

### 2.2 Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mL παραδοτέου όγκου Ebvallo σε συγκέντρωση  $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$  βιώσιμα T κύτταρα/mL ενέσιμη διασπορά. Οι ποσοτικές πληροφορίες σχετικά με την πραγματική συγκέντρωση, το προφίλ HLA και τον υπολογισμό της δόσης του ασθενούς παρέχονται στο φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS) που περιλαμβάνεται στον δοχείο μεταφοράς του φαρμακευτικού προϊόντος.

Ο συνολικός αριθμός φιαλιδίων σε κάθε κουτί (μεταξύ 1 φιαλιδίου και 6 φιαλιδίων) αντιστοιχεί στην απαιτούμενη δοσολογία για κάθε ασθενή ξεχωριστά, ανάλογα με το σωματικό βάρος του ασθενούς (βλ. παραγράφους 4.2 και 6.5).

### Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 100 mg διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) ανά mL.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμη διασπορά

Μια ημιδιαφανής, άχρωμη έως ελαφρώς κίτρινη διασπορά κυττάρων.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Eivallo ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 2 ετών και άνω με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική λεμφοϋπερπλαστική νόσο μετά από μεταμόσχευση σχετιζόμενη με Epstein-Barr (EBV<sup>+</sup> PTLN), που έχουν λάβει προηγουμένως τουλάχιστον μια θεραπεία. Για ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, η προηγούμενη θεραπεία περιλαμβάνει τη χημειοθεραπεία εκτός και αν η χημειοθεραπεία είναι ακατάλληλη.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Eivallo θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία του καρκίνου, σε ελεγχόμενο περιβάλλον όπου υπάρχουν επαρκείς εγκαταστάσεις για τον χειρισμό ανεπιθύμητων αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που απαιτούν επείγοντα μέτρα.

#### Δοσολογία

Η θεραπεία αποτελείται από πολλαπλές δόσεις για ένεση που περιέχουν μια διασπορά βιώσιμων T κυττάρων σε ένα ή περισσότερα φιαλίδια.

Η συνιστώμενη δόση του Eivallo είναι  $2 \times 10^6$  βιώσιμων T κυττάρων ανά kg σωματικού βάρους του ασθενούς.

#### *Υπολογισμός δόσης*

Βάρος ασθενούς (kg)  $\times$  δόση στόχος ( $2 \times 10^6$  βιώσιμα T κύτταρα/kg) = Συνολικά βιώσιμα T κύτταρα που θα χορηγηθούν

Βιώσιμα T κύτταρα που θα χορηγηθούν  $\div$  Πραγματική συγκέντρωση (βιώσιμα T κύτταρα/mL) \* =

Όγκος των διασπειρόμενων αποψυγμένων κυττάρων που απαιτείται (mL) \*\*

\* Βλέπε φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS) και κουτί για πληροφορίες σχετικά με την πραγματική συγκέντρωση των κυττάρων ανά φιαλίδιο.

\*\* Όγκος των διασπειρόμενων αποψυγμένων κυττάρων που απαιτείται βλ.παράγραφο 6.6

Σημείωση: Η συγκέντρωση των βιώσιμων T-κυττάρων στο LIS και στο κουτί είναι η πραγματική συγκέντρωση για κάθε φιαλίδιο. Αυτό μπορεί να διαφέρει από την ονομαστική συγκέντρωση που αναγράφεται σε κάθε φιαλίδιο, το οποίο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για υπολογισμούς για προετοιμασία της δόσης. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mL παραδοτέου όγκου.

Το φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται σε πολλαπλούς κύκλους 35 ημερών, κατά τη διάρκεια των οποίων οι ασθενείς λαμβάνουν Eivallo τις μέρες 1, 8 και 15, ακολουθούμενο από παρατήρηση ως την ημέρα 35. Η ανταπόκριση αξιολογείται περίπου την ημέρα 28.

Οι αριθμοί των κύκλων του φαρμακευτικού προϊόντος που θα χορηγηθεί καθορίζονται από την ανταπόκριση στην θεραπεία όπως παρουσιάζεται στο Πίνακα 1. Αν μια πλήρης ή μερική ανταπόκριση δεν επιτευχθεί, οι ασθενείς μπορούν να αλλάξουν σε παρτίδα Eivallo με διαφορετικό HLA περιορισμό (μέχρι 4 διαφορετικούς περιορισμούς) επιλεγμένους από το υπάρχον απόθεμα προϊόντων.

## Πίνακας 1 : Αλγόριθμος Θεραπείας

Παρατηρούμενη Ανταπόκριση <sup>a</sup>	Ενέργεια
Πλήρης Ανταπόκριση (Complete Response, CR)	Χορηγήστε άλλο κύκλο Ebvallo με τον ίδιο HLA περιορισμό. Αν ο ασθενής επιτύχει 2 διαδοχικές CR (μέγιστη ανταπόκριση), καμία επιπλέον θεραπεία με Ebvallo δε συνιστάται.
Μερική ανταπόκριση (Partial Response, PR)	Χορηγήστε άλλο κύκλο Ebvallo με τον ίδιο HLA περιορισμό. Αν ο ασθενής επιτύχει 3 διαδοχικές PR (μέγιστη ανταπόκριση), καμία επιπλέον θεραπεία με Ebvallo δε συνιστάται.
Σταθερή Νόσος (Stable Disease, SD)	Χορηγήστε άλλο κύκλο Ebvallo με τον ίδιο HLA περιορισμό. Αν ο επόμενος κύκλος έχει ως αποτέλεσμα δεύτερο SD, χορηγήστε Ebvallo με διαφορετικό HLA περιορισμό.
Εξέλιξη Νόσου (Progressive Disease, PD)	Χορηγήστε άλλο κύκλο Ebvallo με διαφορετικό HLA περιορισμό.
Απροσδιόριστη Ανταπόκριση (Indeterminate response, IR)	Χορηγήστε άλλο κύκλο Ebvallo με ίδιο HLA περιορισμό. Αν ο επόμενος κύκλος έχει ως αποτέλεσμα δεύτερο IR, χορηγήστε Ebvallo με διαφορετικό HLA περιορισμό.

<sup>a</sup> Πλήρης ανταπόκριση στο τέλος κύκλου που ακολουθείται από μερική ανταπόκριση ή άλλη ανταπόκριση σε επόμενο κύκλο θεωρείται εξέλιξη της νόσου

### Παρακολούθηση

Συνιστάται η παρακολούθηση των ζωτικών σημείων αμέσως πριν από κάθε ένεση Ebvallo, εντός 10 λεπτών μετά το τέλος της ένεσης και 1 ώρα μετά την έναρξη της ένεσης (βλ. παράγραφο 4.4).

### Παράλειψη δόσης

Εάν ένας ασθενής παραλείψει μια δόση, η δόση που παραλείφθηκε θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατό.

### Ειδικοί πληθυσμοί

#### Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών (βλ. παράγραφο 5.1). Το Ebvallo θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Ηπατική και νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δοσολογία και η χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 ετών και άνω είναι η ίδια όπως και για τους ενήλικες ασθενείς.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ebvallo σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το Ebvallo είναι μόνο για ενδοφλέβια χρήση.

## Χορήγηση

- Χορηγήστε το Ebvallo ως εφάπαξ ενδοφλέβια δόση μετά από αραίωση.
- Συνδέστε το τελικό φαρμακευτικό προϊόν με τη σύριγγα στον ενδοφλέβιο καθετήρα του ασθενούς και χορηγώντας την ένεση σε διάστημα 5 ως 10 λεπτών.
- Μετά από την έγχυση ολόκληρου του Ebvallo εκπλύνετε την ενδοφλέβια γραμμή με  $\geq 10$  mL 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου.

Για λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τον χειρισμό, την τυχαία έκθεση και την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.6.

### 4.3 Αντεδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Ιχνηλασιμότητα

Πρέπει να ισχύουν οι απαιτήσεις ιχνηλασιμότητας των φαρμακευτικών προϊόντων προηγμένης θεραπείας με βάση τα κύτταρα. Προκειμένου να διασφαλιστεί η ιχνηλασιμότητα, το όνομα του προϊόντος, ο αριθμός παρτίδας και το όνομα του υπό θεραπεία ασθενούς πρέπει να τηρούνται για ένα διάστημα 30 ετών μετά την ημερομηνία λήξης του προϊόντος.

#### Αντίδραση αναζωπύρωσης όγκου (Tumour flare reaction, TFR)

Η TFR έχει εμφανιστεί με τη χρήση του Ebvallo, γενικότερα μέσα στις πρώτες λίγες ημέρες μετά τη λήψη της θεραπείας. Η TFR εμφανίζεται ως οξεία φλεγμονώδης αντίδραση περιλαμβάνοντας τις περιοχές που είναι ο όγκος και μπορεί να περιλαμβάνει ξαφνική και επώδυνη αύξηση του μεγέθους του όγκου ή διόγκωση των λεμφαδένων που εμπλέκονται στη νόσο. Η TFR μπορεί να μιμείται πρόοδο της νόσου.

Ασθενείς με υψηλού φορτίου όγκου πριν από τη θεραπεία διατρέχουν κίνδυνο σοβαρής TFR. Ανάλογα με τη θέση του όγκου ή της λεμφαδενοπάθειας, μπορεί να προκύψουν επιπλοκές (πχ. αναπνευστική δυσχέρεια και γνωστικές διαταραχές) από μαζική επίδραση, συμπεριλαμβανομένης της συμπίεσης/απόφραξης γειτονικών ανατομικών δομών. Τα αναλγητικά, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAIDs) ή τοπική ακτινοθεραπεία θα μπορούσαν να ληφθούν υπόψη πριν από τη χορήγηση του Ebvallo για εκείνους τους ασθενείς στους οποίους η εντόπιση του όγκου θα μπορούσε ενδεχομένως να οδηγήσει σε επιπλοκές. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα TFR, ειδικά κατά τον πρώτο κύκλο.

#### Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή (Graft versus host disease, GvHD)

Η GvHD έχει αναφερθεί μετά από θεραπεία με Ebvallo. Αυτό θα μπορούσε να σχετίζεται με τη μείωση ή τη διακοπή των ανοσοκατασταλτικών θεραπειών για τη θεραπεία της PTLD παρά με την άμεση δράση του Ebvallo. Τα οφέλη της θεραπείας με Ebvallo έναντι του κινδύνου πιθανής GvHD θα πρέπει να ληφθούν υπόψη. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα της GvHD, όπως δερματικό εξάνθημα, μη φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα στο αίμα, ίκτερος, ναυτία, έμετος, διάρροια και αιματηρά κόπρανα.

### Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου

Απόρριψη μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου έχει αναφερθεί μετά τη θεραπεία με Ebvallo. Η θεραπεία με Ebvallo μπορεί να αυξήσει τη πιθανότητα απόρριψης σε λήπτες μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων. Αυτό μπορεί να σχετίζεται με τη μείωση ή τη διακοπή ανοσοκατασταλτικών θεραπειών για τη θεραπεία για PTLD παρά με την άμεση δράση του Ebvallo. Το όφελος της θεραπείας με Ebvallo έναντι του κινδύνου πιθανής απόρριψης μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου θα πρέπει να εξεταστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα απόρριψης μοσχεύματος συμπαγούς οργάνου.

### Απόρριψη μοσχεύματος μυελού των οστών

Υπάρχει πιθανός κίνδυνος απόρριψης μοσχεύματος μυελού των οστών με βάση χυμικές ή κυτταρομεσολαβούμενες ανοσολογικές αντιδράσεις. Δεν έχει αναφερθεί κανένα περιστατικό απόρριψης μοσχεύματος μυελού των οστών σε κλινικές μελέτες. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα απόρριψης μοσχεύματος μυελού των οστών.

### Σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS)

Το CRS έχει αναφερθεί μετά τη θεραπεία με Ebvallo. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα CRS, όπως πυρεξία, ρίγη, υπόταση και υποξία. Διάγνωση του CRS απαιτεί τον αποκλεισμό εναλλακτικών αιτιών συστηματικής φλεγμονώδους ανταπόκρισης, συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης. Το CRS θα πρέπει να αντιμετωπίζεται κατά την κρίση του ιατρού, με βάση την κλινική εικόνα του ασθενούς.

### Σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα (Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome (ICANS))

Έχει αναφερθεί το ICANS μετά από θεραπεία με Ebvallo. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα του ICANS, όπως επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις και εγκεφαλικό οίδημα. Για τη διάγνωση του ICANS απαιτείται αποκλεισμός εναλλακτικών αιτιών.

### Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Μετά την ένεση του Ebvallo έχουν αναφερθεί αντιδράσεις, όπως η πυρεξία και ο μη καρδιακός πόνος στο θώρακα σχετιζόμενες με την έγχυση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τουλάχιστον 1 ώρα μετά τη θεραπεία για σημεία και συμπτώματα αντιδράσεων που σχετίζονται με την έγχυση.

### Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, μπορεί να εμφανιστούν λόγω του διμεθυλοσουλφοξειδίου (DMSO) στο Ebvallo.

### Μετάδοση λοιμωδών παραγόντων

Το Ebvallo λαμβάνεται από κύτταρα αίματος ανθρώπινου δότη. Οι δότες εξετάζονται και θα πρέπει να είναι αρνητικοί για σχετικούς μεταδοτικούς παράγοντες και νόσους, συμπεριλαμβανομένων των HBV, HCV και HIV. Παρόλο που οι παρτίδες tabellecleucel ελέγχονται για στειρότητα, μυκόπλασμα και τυχαίους παράγοντες, υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης λοιμογόνων παραγόντων.

Ορισμένες παρτίδες tabellecleucel παρασκευάζονται από δότες που είναι θετικοί στον κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Όλες οι παρτίδες ελέγχονται για να διασφαλιστεί ότι δεν ανιχνεύονται

τυχαίοι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του CMV. Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης, παρτίδες tablecucleel που προέρχονταν από θετικούς δότες CMV χορηγήθηκαν σε CMV-αρνητικούς ασθενείς όταν δεν ήταν διαθέσιμη η κατάλληλη παρτίδα προερχόμενη από CMV-οροαρνητικό δότη, σε αυτόν τον υποπληθυσμό δεν παρατηρήθηκαν ορομετατροπές.

Οι επαγγελματίες υγείας που χορηγούν το Ebvallo πρέπει, επομένως, να παρακολουθούν τους ασθενείς για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων μετά τη θεραπεία και να λαμβάνουν κατάλληλη θεραπεία, εάν χρειαστεί.

#### Δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και κυττάρων

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Ebvallo δεν πρέπει να δωρίσουν αίμα, όργανα, ιστούς και κύτταρα για μεταμόσχευση.

#### Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

#### Ηλικιωμένος πληθυσμός

Υπάρχουν μόνο περιορισμένα διαθέσιμα δεδομένα για τον ηλικιωμένο πληθυσμό. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, ο ηλικιωμένος πληθυσμός (ηλικίας  $\geq 65$  ετών) μπορεί να διατρέχει αυξημένο κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που οδηγούν σε νοσηλεία/παρατεταμένη νοσηλεία, ψυχιατρικές διαταραχές, αγγειακές διαταραχές και λοιμώξεις και παρασιτώσεις. Το Ebvallo θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς.

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

#### Ανοσοκατασταλτικές και κυτταροτοξικές θεραπείες

Ορισμένα συγχωρηγούμενα ή πρόσφατα χορηγηθέντα φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας (συστημικής ή ενδορραχιαίας), των θεραπειών που βασίζονται σε αντισώματα κατά των T-κυττάρων, της εξωσωματικής φωτοφόρησης ή της μπρεντουξιμάμπης βεδοτίνης θα μπορούσαν ενδεχομένως να επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα του Ebvallo. Το Ebvallo θα πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από επαρκή περίοδο έκπλυσης τέτοιων παραγόντων.

Για ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια θεραπεία με κορτικοστεροειδή, η δόση αυτών των φαρμάκων θα πρέπει να μειωθεί τόσο ώστε να είναι κλινικά ασφαλής και κατάλληλη, συνιστώνται όχι περισσότερο από 1 mg/kg πρεδνιζόνης την ημέρα ή ισοδύναμο. Το Ebvallo δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν δόσεις κορτικοστεροειδών μεγαλύτερες από 1 mg/kg πρεδνιζόνης ημερησίως ή ισοδύναμο.

Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς έλαβαν κυκλοσπορίνη, τακρόλιμους, σιρόλιμους και άλλες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες στη χαμηλότερη δόση που θεωρείται κλινικά ασφαλής και κατάλληλη.

## Αντισώματα στόχευσης του CD20

Επειδή τα *in vitro* δεδομένα χαρακτηρισμού κατέδειξαν την απουσία έκφρασης CD20 στο tabelecleucel, δεν αναμένεται ότι οι θεραπείες με αντισώματα αντι-CD20 θα επηρεάσουν τη δραστηριότητα του tabelecleucel.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για τη χρήση του tabelecleucel σε έγκυες γυναίκες. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγικής και αναπτυξιακής τοξικότητας σε ζώα με το tabelecleucel. Δεν είναι γνωστό εάν το tabelecleucel έχει τη δυνατότητα να μεταφερθεί στο έμβρυο ή μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Το Ebvallo δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς τη χρήση αντισύλληψης. Οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να ενημερώνονται για πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο.

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα έκθεσης για την παροχή σύστασης σχετικά με τη διάρκεια της αντισύλληψης μετά τη θεραπεία με Ebvallo.

#### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το tabelecleucel απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος σε νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Οι γυναίκες που θηλάζουν θα πρέπει να ενημερωθούν σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για το θηλάζον παιδί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με tabelecleucel, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση του tabelecleucel στη γονιμότητα.

### **4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Ebvallo έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, π.χ. ζάλη, κόπωση (βλ. παράγραφο 4.8).

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν πυρεξία (31,1%), διάρροια (26,2%), κόπωση (23,3%), ναυτία (18,4%), αναιμία (16,5%), μειωμένη όρεξη (15,5%), υπονατριαιμία (15,5%), κοιλιακό άλγος (14,6%), αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος (14,6%), αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μειωμένος (14,6%), ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη (13,6%), δυσκοιλιότητα (12,6%), αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (11,7%), αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη (11,7%), υποξία (11,7%), αφυδάτωση (10,7%), υπόταση (10,7%), ρινική συμφόρηση (10,7%) και εξάνθημα (10,7%). Οι πιο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η αντίδραση αναζωπυρώσεως όγκου (1%) και η νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή (4,9%).

#### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η βάση δεδομένων ασφαλείας αποτελείται από δεδομένα από 340 ασθενείς (EBV+ PTLD και άλλες ασθένειες που σχετίζονται με τον EBV) από κλινικές μελέτες, ένα διευρυμένο πρωτόκολλο πρόσβασης



και αιτήματα παρηγορητικής χρήσης. Οι συχνότητες των ανεπιθύμητων ενεργειών υπολογίστηκαν σε 103 ασθενείς από τη μελέτη ALLELE και τη Μελέτη EBV-CTL-201 για την οποία συλλέχθηκαν όλα τα συμβάντα (σοβαρά και μη). Στο υπόλοιπο πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης συγκεντρώθηκαν μόνο σοβαρά συμβάντα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν στις κλινικές δοκιμές παρουσιάζονται παρακάτω στον Πίνακα 2. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα. Η συχνότητα εμφάνισης ορίζεται ως εξής: : πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ).

**Πίνακας 2: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν με το Eivallo**

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Δερματική λοίμωξη	Συχνές Συχνές
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (συμπεριλαμβανομένων κύστεων και πολύποδων)	Πόνος από όγκο Αντίδραση αναζωπύρωσης όγκου	Συχνές Συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αναιμία Εμπύρετη ουδετεροπενία	Πολύ Συχνές Συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή <sup>a</sup>	Συχνές
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη Υπονατρίαμια Αφυδάτωση Υπομαγνησιαμια Υποκαλιαιμία Υπασβεστιαμια	Πολύ Συχνές Πολύ Συχνές Πολύ Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συγχυτική κατάσταση Παραλήρημα Αποπροσανατολισμός	Συχνές Συχνές Συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη Κεφαλαλγία Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης Υπνηλία Περιφερική αισθητηριακή νευροπάθεια	Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία	Συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Υπόταση Εξάψεις Κυάνωση	Πολύ Συχνές Συχνές Συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Υποξία Ρινική Συμφορήση Συριγμός Πνευμονίτιδα Σύνδρομο βήχα ανώτερων αεραγωγών Πνευμονική αιμορραγία	Πολύ Συχνές Πολύ Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Διάρροια Ναυτία Κοιλιακό άλγος <sup>b</sup> Δυσκοιλιότητα Κολίτιδα Διάταση της κοιλίας Μετεωρισμός Δυσαφύδευση	Πολύ Συχνές Πολύ Συχνές Πολύ Συχνές Πολύ Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα (SOC)	Ανεπιθύμητη ενέργεια	Συχνότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Εξάνθημα <sup>γ</sup> Κνησμός Δερματικό έλκος Αποχρωματισμός δέρματος	Πολύ Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Μυϊκή αδυναμία Αρθραλγία Οσφυαλγία Μυαλγία Αρθρίτιδα Δυσκαμψία άρθρωσης Νέκρωση μαλακών μορίων	Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία Κόπωση Ρίγη Θωρακικό άλγος <sup>δ</sup> Άλγος Εντοπισμένο οίδημα Επιδείνωση της γενικής φυσικής κατάστασης	Πολύ Συχνές Πολύ Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	Αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μειωμένος Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη Αλκαλική φωσφατάση αίματος αυξημένη Αριθμός λεμφοκυττάρων μειωμένος Κρεατινίνη αίματος αυξημένη Γαλακτική αφυδρογονάση αίματος αυξημένη Αριθμός αιμοπεταλίων μειωμένος Ινωδογόνο αίματος μειωμένο	Πολύ Συχνές Πολύ Συχνές Πολύ Συχνές Πολύ Συχνές Πολύ Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές Συχνές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Μετεγχειρητικό οίδημα	Συχνές

<sup>α</sup> Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD) περιλαμβάνει GvHD στο γαστρεντερικό σωλήνα, GvHD στο ήπαρ, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες (GvHD δέρματος).

<sup>β</sup> Ο πόνος στην κοιλιά περιλαμβάνει κοιλιακό άλγος, κοιλιακή δυσφορία, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας.

<sup>γ</sup> Το εξάνθημα περιλαμβάνει εξάνθημα, εξάνθημα ερυθματώδες, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα φυκταινώδες

<sup>δ</sup> Ο πόνος στο στήθος περιλαμβάνει μυοσκελετικό πόνο στο στήθος, μη καρδιακό θωρακικό άλγος

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### *Αντίδραση αναζωπύρωσης όγκου (TFR)*

TFR αναφέρθηκε σε 1 ασθενή (1%). Το συμβάν ήταν Βαθμού 3 και ο ασθενής ανάρρωσε. Η έναρξη ήταν την ημέρα της δόσης και η διάρκεια ήταν 60 ημέρες.

#### *Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD)*

Η GvHD αναφέρθηκε σε 5 (4,9%) ασθενείς. Δύο (40%) ασθενείς είχαν Βαθμού 1, 1 ασθενής (20%) είχε Βαθμού 2, 1 ασθενής (20%) είχε Βαθμού 3 και 1 (20%) ασθενής είχε Βαθμού 4. Δεν αναφέρθηκαν θανατηφόρα συμβάματα. Τέσσερις (80%) ασθενείς ανάρρωσαν από GvHD. Ο διάμεσος χρόνος

έναρξης ήταν 42 ημέρες (εύρος: 8 έως 44 ημέρες). Η διάμεση διάρκεια ήταν 35 ημέρες (εύρος: 7 έως 133 ημέρες).

#### Ανοσογονικότητα

Υπάρχει πιθανότητα ανοσογονικότητας με το Ebvallo. Επί του παρόντος δεν υπάρχουν πληροφορίες που να υποδεικνύουν ότι η πιθανή ανοσογονικότητα στο Ebvallo επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.1). Οκτώ ασθενείς ήταν ηλικίας  $\geq 2$  έως  $< 6$  ετών, 16 ασθενείς ήταν  $\geq 6$  έως  $< 12$  ετών, 17 ασθενείς ήταν  $\geq 12$  έως  $< 18$  ετών. Η συχνότητα, ο τύπος και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών στα παιδιά ήταν παρόμοια με αυτή των ενηλίκων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης αυξήθηκαν, η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξήθηκε και η οστεομυελίτιδα αναφέρθηκε ως σοβαρή μόνο σε παιδιατρικούς ασθενείς.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με υπερδοσολογία με το Ebvallo.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: **δεν έχει ακόμα ορισθεί**, κωδικός ATC: **δεν έχει ακόμα ορισθεί**

#### Μηχανισμός δράσης

Το Ebvallo είναι μια αλλογενής, ειδική για τον EBV, ανοσοθεραπεία T-κυττάρων, η οποία στοχεύει και εξαλείφει μολυσμένα με EBV κύτταρα βάσει HLA περιορισμού. Το Ebvallo έχει ισόδυναμο μηχανισμό δράσης με αυτόν που καταδεικνύεται από τα ενδογενή κυκλοφορούντα T κύτταρα στους δότες από τους οποίους προέρχεται το φαρμακευτικό προϊόν. Ο υποδοχέας T-κυττάρων κάθε πληθυσμού κλώνου του Ebvallo αναγνωρίζει ένα πεπτίδιο EBV σε σύμπλοκο με ένα συγκεκριμένο μόριο HLA στην επιφάνεια των κυττάρων-στόχων (το περιοριστικό αλληλόμορφο HLA) και επιτρέπει στο φαρμακευτικό προϊόν να ασκεί κυτταροτοξική δράση έναντι των μολυσμένων με EBV κυττάρων.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε πολλές κλινικές μελέτες, τα συστηματικά επίπεδα κυτταροκινών της IL-1β, της IL-2, της IL-6 και του TNFα δεν άλλαξαν σημαντικά από την αρχική τιμή μετά τη χορήγηση του Ebvallo.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η μελέτη ALLELE είναι μια συνεχιζόμενη, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους, Φάσης 3 μελέτη σε 43 ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με EBV<sup>+</sup> PTLD μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων (SOT) ή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HCT) μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας. Οι ασθενείς κατατάχθηκαν σε συγκεκριμένες κοόρτες με βάση το είδος μεταμόσχευσης και την αποτυχία θεραπείας της προηγούμενης θεραπείας για EBV<sup>+</sup> PTLD. Η SOT κοόρτη (29 ασθενείς) αποτελούνταν από ασθενείς με SOT που είχαν αποτύχει στη μονοθεραπεία με rituximab (13 ασθενείς) και ασθενείς SOT που είχαν αποτύχει με rituximab συν χημειοθεραπεία (SOT-R+C, 16 ασθενείς). Η κοόρτη HCT (14 ασθενείς) αποτελούνταν από ασθενείς με HCT που είχαν αποτύχει στη rituximab. Οι επιλέξιμοι ασθενείς είχαν προηγούμενη HCT ή SOT (νεφρό, ήπαρ, καρδιά, πνεύμονες, πάγκρεας, λεπτό έντερο ή οποιοδήποτε συνδυασμό), διάγνωση αποδεδειγμένης με βιοψία EBV<sup>+</sup> PTLD με ακτινογραφικά μετρήσιμη νόσο και αποτυχία μονοθεραπείας με rituximab ή rituximab συν οποιοδήποτε διαδοχικά χορηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας για τη θεραπεία του EBV<sup>+</sup> PTLD. Ο πιο συχνά χορηγούμενος συνδυασμός χημειοθεραπείας ήταν η κυκλοφωσφαμίδη, η υδροχλωρική δοξορουβικίνη, η θειική βινκριστίνη και η πρεδνιζόνη. Ασθενείς με βαθμού  $\geq 2$  νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD), ενεργή PTLD κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), λέμφωμα Burkitt, κλασικό λέμφωμα Hodgkin ή οποιοδήποτε λέμφωμα T-κυττάρων αποκλείστηκαν. Οι ασθενείς έλαβαν καθιερωμένη προφυλακτική αντι-υική θεραπεία μέχρι 30 ημέρες μετά την τελευταία δόση του Ebvallo. Ο Πίνακας 3 συνοψίζει τα δημογραφικά στοιχεία και τα βασικά χαρακτηριστικά που παρέχονται από τις υποδεικνυόμενες κοόρτες SOT R+C και HCT.

**Πίνακας 3: Περίληψη των δημογραφικών στοιχείων και των χαρακτηριστικών αναφοράς της μελέτης ALLELE από κοόρτες SOT R+C and HCT**

	<b>Ebvallo SOT EBV<sup>+</sup> PTLD<sup>a,b</sup></b>	<b>Ebvallo HCT EBV<sup>+</sup> PTLD<sup>a</sup></b>
	<b>Μετά rituximab και χημειοθεραπεία (N = 16)</b>	<b>Μετά rituximab (N = 14)</b>
<b>Ηλικία</b>		
Διάρκεια (ελάχιστη, μέγιστη)	39.2 (16.7, 81.5)	51.9 (3.2, 73.2)
<b>Άρρεν, n (%)</b>	7 (43.8)	8 (57.1)
<b>Βαθμολογία ECOG (ηλικία <math>\geq 16</math>)<sup>γ</sup></b>		
Ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα	16	13
ECOG < 2	9 (56.3)	10 (76.9)
ECOG $\geq 2$	6 (37.5)	3 (23.1)
Ελλιπή	1 (6.3)	0
<b>Ασθενείς στην ηλικιακή ομάδα</b>		
Lansky < 60	0	0
Lansky $\geq 60$	0	1 (100)
<b>Αυξημένη LDH (ηλικία <math>\geq 16</math>), n (%)</b>	12 (75.0)	11 (84.6)
<b>PTLD- προσαρμοσμένος προγνωστικός δείκτης <sup>δ</sup> (ηλικία <math>\geq 16</math>), n (%)</b>		
Χαμηλό ρίσκο	1 (6.3)	1 (7.7)
Ενδιάμεσο ρίσκο	6 (37.5)	6 (46.2)
Υψηλό ρίσκο	8 (50.0)	6 (46.2)
Άγνωστο	1 (6.3)	0
<b>PTLD μορφολογία/ιστολογία, n (%)</b>		
DLBCL	10 (62.5)	10 (71.4)
Άλλο <sup>ε</sup>	4 (25.0)	3 (21.4)
Πλασμαβλαστικό λέμφωμα	2 (12.5)	1 (7.1)
<b>Εξωαδενική νόσος</b>	13 (81.3)	9 (64.3)

	<b>Ebvallo SOT EBV<sup>+</sup> PTLD<sup>a,β</sup></b>	<b>Ebvallo HCT EBV<sup>+</sup> PTLD<sup>a</sup></b>
	<b>Μετά rituximab και χημειοθεραπεία (N = 16)</b>	<b>Μετά rituximab (N = 14)</b>
<b>Προηγούμενες θεραπείες</b>		
Διάμεσος αριθμός προηγούμενων συστηματικών θεραπειών (ελάχιστο, μέγιστο)	2.0 (1, 5)	1.0 (1, 4)
Μονοθεραπεία με Rituximab, n (%)	10 (62.2)	14 (100)
Μονοθεραπεία με Rituximab για θεραπεία πρώτης γραμμής n (%)	9 (56.3)	14 (100)
Θεραπευτικό σχήμα με Χημειοθεραπεία <sup>ς</sup> , n (%)	16 (100)	3 (21.4)

DLBCL = διάχυτο από μεγάλα Β-κυττάρα λέμφωμα . EBV<sup>+</sup> PTLD = σχετιζόμενη με τον ιό Epstein-Barr λεμφοϋπερπλαστική νόσος μετά τη μεταμόσχευση. ECOG= Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών, HCT = μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. LDH = γαλακτική αφυδρογονάση; max = μέγιστο, min = ελάχιστο, SOT = μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου, SOT R+C = SOT ασθενείς που είχαν αποτύχει με rituximab συν χημειοθεραπεία

<sup>a</sup> Οι ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία δόση Ebvallo.

<sup>β</sup> Οι τύποι SOT περιελάμβαναν νεφρό, καρδιά, ήπαρ, πνεύμονες, πάγκρεας, έντερο και πολυσπλαχνική.

<sup>γ</sup> Τα ποσοστά για τις βαθμολογίες ECOG και Lansky βασίστηκαν στον αριθμό των ασθενών στην αντίστοιχη ηλικιακή ομάδα.

<sup>δ</sup> Ο κίνδυνος νόσου για ασθενείς με PTLD αξιολογήθηκε στο σημείο αναφοράς χρησιμοποιώντας τον προγνωστικό δείκτη προσαρμοσμένο σε PTLD (με βάση την ηλικία, τη βαθμολογία ECOG και το επίπεδο LDH ορού).

<sup>ε</sup> Μορφολογίες που δεν ήταν ξεκάθαρα DLBCL ή πλασμαβλαστικό λέμφωμα κατηγοριοποιήθηκαν ως Άλλες και ήταν σύμφωνες με την PTLD.

<sup>ς</sup> Τα σχήματα χημειοθεραπείας θα μπορούσαν επίσης να έχουν συνδυαστεί με rituximab ή άλλους παράγοντες ανοσοθεραπείας.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) ανά αξιολόγηση από ανεξάρτητη ογκολογική επιτροπή αξιολόγησης (independent oncologic response adjudication, IORA), χρησιμοποιώντας κριτήρια ταξινόμησης Lugano με ανταπόκριση λεμφώματος με τροποποίηση του κριτηρίου ανοσοτροποποιητικής θεραπείας (LYRIC). Το ORR ελήφθη μετά από χορήγηση του Ebvallo με έως και 2 διαφορετικούς περιορισμούς HLA (μια αντικατάσταση περιορισμού). Το Ebvallo επιλέχθηκε για κάθε ασθενή από ένα υπάρχον απόθεμα προϊόντων με βάση έναν κατάλληλο περιορισμό HLA. Το σχέδιο θεραπείας συνίστατο στη χορήγηση του Ebvallo με ενδοφλέβια ένεση σε δόση  $2 \times 10^6$  βιώσιμα T κύτταρα/kg τις ημέρες 1, 8 και 15 ακολουθούμενη από παρατήρηση έως την 35η ημέρα, κατά την οποία αξιολογήθηκε η ανταπόκριση περίπου την ημέρα 28. Ο αριθμός των κύκλων Ebvallo που χορηγήθηκε σε ασθενείς προσδιορίστηκε από την ανταπόκριση στη θεραπεία όπως φαίνεται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2). Δεκαεπτά (39,5%) ασθενείς χρειάστηκαν θεραπεία με παρτίδα Ebvallo που είχε διαφορετικό περιορισμό HLA (αντικατάσταση περιορισμού). Από αυτούς τους 17 ασθενείς, 15 έλαβαν μια αντικατάσταση περιορισμού, 2 έλαβαν 2 αντικαταστάσεις περιορισμού και 5 (29,4%) ασθενείς πέτυχαν μια πρώτη ανταπόκριση μετά την πρώτη αντικατάσταση περιορισμού. Ο Πίνακας 4 συνοψίζει τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από τις υποδεικνυόμενες κοόρτες SOT R+C και HCT.

**Πίνακας 4: Σύνοψη των αποτελεσμάτων της αποτελεσματικότητας για τη μελέτη ALLELE από κοόρτες SOT-R+C και HCT**

	<b>Ebvallo SOT EBV<sup>+</sup> PTLD<sup>a</sup></b>	<b>Ebvallo HCT EBV<sup>+</sup> PTLD<sup>a</sup></b>
	<b>Μετά από rituximab και χημειοθεραπεία (N = 16)</b>	<b>Μετά από rituximab (N = 14)</b>
<b>Ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης<sup>β,γ</sup>, n (%)</b> <b>95% CI</b>	9 (56.3) 29.9, 80.2	7 (50.0) 23.0, 77.0
<b>Βέλτιστη συνολική ανταπόκριση <sup>γ</sup>, n (%)</b>		
Πλήρης ανταπόκριση	5 (31.3)	6 (42.9)
Μερική ανταπόκριση	4 (25.0)	1 (7.1)

	<b>Ebvallo SOT EBV<sup>+</sup> PTLD<sup>a</sup></b>	<b>Ebvallo HCT EBV<sup>+</sup> PTLD<sup>a</sup></b>
	<b>Μετά από rituximab και χημειοθεραπεία (N = 16)</b>	<b>Μετά από rituximab (N = 14)</b>
Σταθερή νόσος	0	3 (21.4)
Εξέλιξη νόσου	4 (25.0)	2 (14.3)
Μη αξιολογήσιμο	3 (18.8)	2 (14.3)
<b>Χρόνος για ανταπόκριση<sup>γ</sup> (πρώτη πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση)</b>		
Διάμεσος (min, max) χρόνος ως την ανταπόκριση, μήνες	1.1 (0.7, 4.1)	1.0 (1.0, 4.7)
<b>Διάρκεια ανταπόκρισης<sup>γ</sup></b>		
Διάμεση (min, max) παρακολούθηση με ανταπόκριση, μήνες	2.3 (0.8, 15.2)	15.9 (1.3, 23.3)
Διάμεση DOR, μήνες (95% CI)	15.2 (0.8, 15.2)	23.0 (15.9, NE)
Ασθενείς με διάρκεια ανταπόκρισης (DOR > 6 μήνες), n	4	6
Μέση διάρκεια πλήρους ανταπόκρισης, μήνες (95% CI)	14.1 (6.8, NE)	23.0 (15.9, NE)

CI = διάστημα εμπιστοσύνης; DOR = διάρκεια ανταπόκρισης. EBV<sup>+</sup> PTLD = θετική στον ιό Epstein-Barr μετά τη μεταμόσχευση λεμφοϋπερπλαστική νόσος. HCT = μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. KM = Kaplan-Meier; max = μέγιστο; min = ελάχιστο; NE = μη εκτιμήσιμο; SOT = μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου.

<sup>a</sup> Οι ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον μία δόση Ebvallo.

<sup>β</sup> Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση (πλήρης ανταπόκριση ή μερική ανταπόκριση).

<sup>γ</sup>Ανεξάρτητη ογκολογική επιτροπή αξιολόγησης (independent oncologic response adjudication IORA).

## Ειδικό πληθυσμοί

### *Ηλικιωμένοι*

Με βάση περιορισμένα δεδομένα, δεν παρατηρήθηκαν γενικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα μεταξύ ασθενών ηλικίας  $\geq 65$  ετών και νεότερων. Δεκαεπτά ασθενείς ήταν ηλικίας  $\geq 65$  έως  $< 75$  ετών, 3 ασθενείς ήταν ηλικίας  $\geq 75$  έως  $< 85$  ετών, κανένας ασθενής ηλικίας  $\geq 85$  ετών.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Παιδιατρικοί ασθενείς με EBV<sup>+</sup> PTLD ηλικίας 2 ετών και άνω έλαβαν θεραπεία με Ebvallo. Οκτώ ασθενείς ήταν ηλικίας  $\geq 2$  έως  $< 6$  ετών, 16 ασθενείς ήταν ηλικίας  $\geq 6$  έως  $< 12$  ετών, 17 ασθενείς ήταν ηλικίας  $\geq 12$  έως  $< 18$  ετών. Με βάση περιορισμένα δεδομένα τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας σε παιδιατρικούς ασθενείς ήταν σύμφωνα με αυτά των ενηλίκων.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ebvallo σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της λεμφοϋπερπλαστικής νόσου μετά τη μεταμόσχευση που σχετίζεται με τον ιό Epstein-Barr (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατό να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογήσει

ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Κατά τη χορήγηση του Ebvallo, τα κυκλοφορούντα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα που στοχεύουν τον EBV δείχνουν μια διάμεση αύξηση κατά 1,33 φορές από την έναρξη της θεραπείας έως τη μέγιστη αύξηση. Οι ανταποκριθέντες επιδεικνύουν μια μέση αύξηση κατά 1,74 φορές, ενώ οι μη ανταποκριθέντες παρουσιάζουν μια μέση αύξηση κατά 0,67 φορές. Ο συγκεκριμένος χρόνος αυτής της αύξησης ποικίλλει ευρέως μεταξύ των ασθενών. Ωστόσο, η μέγιστη αύξηση έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με την ανταπόκριση στο Ebvallo.

Το Ebvallo είναι ένα προϊόν *ex vivo* διογκούμενων T-κυττάρων που δεν είναι γενετικά τροποποιημένα. Ως εκ τούτου, η φύση και η προβλεπόμενη χρήση του προϊόντος είναι τέτοιες που οι συμβατικές μελέτες που περιλαμβάνουν την απορρόφηση, την κατανομή, το μεταβολισμό και την απέκκριση δεν είναι εφαρμόσιμες.

### Ειδικό πληθυσμοί

#### *Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του tabelecleucel δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία. Ωστόσο, η επίδραση της νεφρικής ή ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του tabelecleucel θεωρείται πολύ απίθανη.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το Ebvallo περιέχει ανθρώπινα T κύτταρα που δεν είναι γενετικά τροποποιημένα. Ως εκ τούτου, οι *in vitro* δοκιμασίες και *ex vivo* μοντέλα ή *in vivo* μοντέλα δεν μπορούν να αξιολογήσουν και να προβλέψουν με ακρίβεια τα τοξικολογικά χαρακτηριστικά αυτού του προϊόντος στον άνθρωπο. Ως εκ τούτου, δεν έχουν διεξαχθεί συμβατικές τοξικολογικές μελέτες, καρκινογένεσης, γονοτοξικότητας, μεταλλαξιογένεσης και αναπαραγωγικής τοξικολογίας με το Ebvallo.

Μελέτες που διεξήχθησαν σε μοντέλα ζώων με ανοσοανεπάρκεια για EBV<sup>+</sup> PTLD δεν αποκάλυψαν εμφανή σημάδια τοξικότητας (π.χ. απώλεια δραστηριότητας ή απώλεια βάρους) που να σχετίζονται με εφάπαξ δόση Ebvallo.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διμεθυλοσουλφοξείδιο  
Αλβουμίνη ανθρώπινου ορού  
Ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών αλάτων

### 6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια όταν αποθηκεύεται στη φάση ατμών υγρού αζώτου στους  $\leq -150$  °C. Η ημερομηνία παρασκευής της παρτίδας φαρμακευτικού προϊόντος (MFD) παρέχεται στο φιαλίδιο. Η ημερομηνία λήξης παρέχεται στο φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS) και στο κουτί.

Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να αποψυχθεί και να αραιωθεί εντός 1 ώρας από την έναρξη της απόψυξης. Η χορήγηση πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 3 ωρών από την έναρξη της απόψυξης (βλ. παράγραφο 6.6).

Αποθηκεύστε σε θερμοκρασία μεταξύ 15 °C και 25 °C μετά την απόψυξη και την αραιώση. Προστατέψτε το προϊόν από το φως. Μην καταψύχετε ξανά. Μην ακτινοβολείτε.

#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το κουτί Ebvallo πρέπει να αποθηκεύεται στη φάση ατμών υγρού αζώτου στους  $\leq -150$  °C μέχρι την προετοιμασία για χορήγηση. Το παρεχόμενο δοχείο μεταφοράς υγρού αζώτου μπορεί να διατηρήσει την κατάλληλη θερμοκρασία από τη σφράγιση του δοχείου μεταφοράς μέχρι την προγραμματισμένη δόση. Η θερμοκρασία πρέπει να παρακολουθείται τακτικά. Επιτρέπονται τρεις διακοπές της θερμοκρασίας έως -80 °C.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την απόψυξη και την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Το Ebvallo συσκευάζεται σε πωματισμένα φιαλίδια συμπολυμερούς κυκλοολεφίνης 2mL με κλείσιμο από θερμοπλαστικό ελαστομερές που περιέχει παραδοτέο όγκο κυτταρικής διασποράς 1 mL.

Το κουτί περιέχει μεταβλητό αριθμό φιαλιδίων (από 1 φιαλίδιο έως 6 φιαλίδια) ανάλογα με τη δόση που απαιτείται για τον ασθενή.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

##### Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Ebvallo πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια και γυαλιά) για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λοιμωδών νοσημάτων.

##### Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

Η ταυτότητα του ασθενούς πρέπει να ταιριάζει με τα αναγνωριστικά ασθενούς (PFPIN και αναγνωριστικό ασθενούς κλινικού κέντρου) στο συνοδευτικό φύλλο πληροφοριών παρτίδας Ebvallo (LIS) και στο κουτί. Η αντιστοίχιση προϊόντος-ασθενούς πρέπει να πραγματοποιείται αντιστοιχίζοντας τις πληροφορίες στο LIS με 1) το κουτί (αντίστοιχο με τον αριθμό PFPIN και FDP) και με το 2) την ετικέτα του φιαλιδίου (αντίστοιχο με τον αριθμό παρτίδας και το αναγνωριστικό δότη). Μην προετοιμάσετε ή χορηγήσετε το Ebvallo εάν η ταυτότητα του ασθενούς ή η αντιστοίχιση προϊόντος-ασθενούς δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί. Πριν από την απόψυξη, βεβαιωθείτε ότι έχουν ολοκληρωθεί οι υπολογισμοί της απαιτούμενης δόσης (βλ. παράγραφο 4.2), ότι όλα τα υλικά που απαιτούνται για την προετοιμασία της δόσης είναι διαθέσιμα και ότι ο ασθενής βρίσκεται στο σημείο και έχει αξιολογηθεί κλινικά.

##### Υλικά που απαιτούνται για την προετοιμασία της δόσης

- Αποστειρωμένες σύριγγες:
  - Δοσομετρική σύριγγα (επιλέξτε ένα μέγεθος σύριγγας που μπορεί να χωρέσει τον απαιτούμενο διαλύτη [βλέπε Προετοιμασία του αραιωτικού] και τον όγκο κυτταρικής διασποράς)



- Σύριγγα έλξης προϊόντος [επιλέξτε ένα μέγεθος σύριγγας που να μπορεί να μετρήσει κατάλληλα και να χωράει τον υπολογισμένο όγκο κυτταρικής διασποράς που απαιτείται (βλ. παράγραφο 4.2)]
- Διαλύτης (αποστειρωμένο, μη πυρογενές ενέσιμο διάλυμα πολλαπλών ηλεκτρολυτών Τύπου 1 pH 7,4)
- Ασηπτικές συσκευασίες μεταφοράς προϊόντος (βελόνες 18 gauge χωρίς φίλτρο, προσαρμογέας Luer Lock, καπάκι Luer Lock)

#### *Προετοιμάστε το διαλύτη*

- Επιλέξτε τον κατάλληλο όγκο *διαλύτη* (30 mL για βάρος ασθενούς  $\leq 40$  kg, 50 mL για βάρος ασθενούς  $> 40$  kg).
- Τραβήξτε ασηπτικά τον επιλεγμένο όγκο του διαλύτη μέσα στη δοσομετρική σύριγγα.

#### *Απόψυξη*

- Η διαδικασία απόψυξης του Ebvallo μπορεί να ξεκινήσει αφού ο ασθενής βρεθεί στο χώρο και έχει αξιολογηθεί κλινικά.
- Αφαιρέστε το κουτί από την φάση ατμών υγρού αζώτου στους  $\leq -150$  °C.
- Τα κατεψυγμένα φιαλίδια του Ebvallo θα πρέπει να τοποθετούνται μέσα σε αποστειρωμένη σακούλα κατά την απόψυξη για προστασία από μόλυνση και να αποψύχονται σε όρθια θέση σε υδατόλουτρο στους 37 °C ή με τη μέθοδο ξηρής απόψυξης.
- Καταγράψτε την έναρξη του χρόνου απόψυξης. Ενώ το φαρμακευτικό προϊόν ξεπαγώνει, περιστρέψτε το(τα) φιαλίδιο(α) του προϊόντος απαλά μέχρι να αποψυχθεί πλήρως μετά από επιθεώρηση (περίπου 2,5 έως 15 λεπτά). Το προϊόν πρέπει να αφαιρεθεί από τη συσκευή απόψυξης αμέσως μετά την ολοκλήρωση της απόψυξης.
- Η προετοιμασία της δόσης πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 1 ώρας από την έναρξη της απόψυξης.
- Το αποψυγμένο ή παρασκευασμένο προϊόν δεν πρέπει να καταψύχεται ξανά. Μην ακτινοβολείτε.

#### *Αραίωση και προετοιμασία δόσης*

- Αναστρέψτε απαλά το(τα) φιαλίδιο(α) μέχρι να αναμειχθεί η κυτταρική διασπορά.
- Τραβήξτε άσηπτα τον απαιτούμενο όγκο διασποράς κυττάρων από το(τα) φιαλίδιο(α) του παρεχόμενου προϊόντος στη σύριγγα αναρρόφησης προϊόντος χρησιμοποιώντας μια βελόνα 18 gauge χωρίς φίλτρο. (βλ. παράγραφο 4.2).
- Μεταφέρετε άσηπτα την κυτταρική διασπορά από τη σύριγγα αναρρόφησης προϊόντος στη δοσομετρική σύριγγα (που προηγουμένως είχε γεμίσει με τον διαλύτη). Βεβαιωθείτε ότι έχει μεταφερθεί ολόκληρο το περιεχόμενο από τη σύριγγα αναρρόφησης προϊόντος.
- Επιθεωρήστε το αραιωμένο Ebvallo στη δοσομετρική σύριγγα: η κυτταρική διασπορά θα πρέπει να εμφανίζεται ως ημιδιαφανές, θολό διάλυμα. Εάν εμφανιστούν ορατές μάζες κυττάρων, συνεχίστε την ήπια ανάμιξη του διαλύματος. Οι μικρές μάζες κυτταρικού υλικού αναμένεται να διασπαρθούν με την ήπια χειροκίνητη ανάμιξη.
- Διατηρήστε το Ebvallo μεταξύ 15 °C και 25 °C κατά την προετοιμασία και τη χορήγηση της δόσης. Η προετοιμασία της δόσης πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 1 ώρας από την έναρξη της απόψυξης. Η χορήγηση πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 3 ωρών από την έναρξη της απόψυξης.

#### Μέτρα που πρέπει να ληφθούν σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για το χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν πλύση του μολυσμένου δέρματος και αφαίρεση των μολυσμένων ρούχων. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το Ebvallo πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

#### Προφυλάξεις που πρέπει να ληφθούν για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν και όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Ebvallo (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να διακινούνται και να απορρίπτονται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavour  
Γαλλία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/22/1700/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Δεκεμβρίου 2022

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ (ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ) ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΤΗΣ(ΤΩΝ) ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ(ΩΝ) ΟΥΣΙΑΣ(ΩΝ)  
ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ  
ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του (των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικής(ών) δραστικής(ών)  
ουσίας(ών)

Charles River Laboratories, Inc.  
4600 E. Shelby Drive, Suite 108  
Memphis, TN 38118  
Η.Π.Α

Όνομα και διεύθυνση του (των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(ούν) για την αποδέσμευση  
παρτίδων

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

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. Παράρτημα Ι:  
Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή PSURs για το συγκεκριμένο φάρμακο καθορίζονται στον κατάλογο των ημερομηνιών αναφοράς της Ένωσης (EURD list) που προβλέπεται στο άρθρο 107γ (7) της οδηγίας 2001/83/EK και σε τυχόν μεταγενέστερες επικαιροποιήσεις που δημοσιεύονται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη φαρμάκων.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) πρέπει να υποβάλει την πρώτη PSUR για το συγκεκριμένο προϊόν εντός 6 μηνών από τη χορήγηση της άδειας.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΩΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ  
ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-

κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

#### **Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Προκειμένου να διασφαλιστεί η επαρκής παρακολούθηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του tabelecleucel στη θεραπεία ασθενών με EBV <sup>+</sup> PTLD, ο ΚΑΚ θα παρέχει ετήσιες ενημερώσεις για οποιεσδήποτε νέες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του tabelecleucel.	Ετησίως (με επαναξιολόγηση)
Μη παρεμβατική μετεγκριτική μελέτη ασφάλειας (PASS): Μια μετεγκριτική μελέτη παρατήρησης, για την περιγραφή της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Tabelecleucel σε ασθενείς με Λεμφοϋπερπλαστική νόσο μετά από μεταμόσχευση θετική στον Epstein-Barr σε πραγματικές Συνθήκες στην Ευρώπη.	Υποβολή πρωτοκόλλου: Εντός 3 μηνών από την Άδεια χορήγησης  Εκθέσεις προόδου της μελέτης: Ετησίως (με ετήσια επαναξιολόγηση)
Προκειμένου να χαρακτηρίσει περαιτέρω τη μακροπρόθεσμη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του tabelecleucel σε ασθενείς με EBV <sup>+</sup> PTLD, ο ΚΑΚ θα παράσχει τα τελικά αποτελέσματα της συνεχιζόμενης μελέτης ATA129-EBV-302: Μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, φάσης 3 μελέτη του Tabelecleucel σε συμμετέχοντες που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων με λεμφοϋπερπλαστική νόσο μετά τη μεταμόσχευση που σχετίζεται με τον ιό Epstein-Barr μετά από αποτυχία του Rituximab ή του Rituximab και χημειοθεραπεία.	Ενδιάμεσες εκθέσεις: Με ετήσια επαναξιολόγηση  Τελική Έκθεση της Κλινικής Μελέτης (CSR): Δεκέμβριος 2027

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

Ebvallo  $2.8 \times 10^7$  -  $7.3 \times 10^7$  κύτταρα/mL ενέσιμη διασπορά  
tabelecleucel (βιώσιμα T- κύτταρα ειδικά για τον EBV)

### 2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Μια αλλογενής T κυτταρική ανοσοθεραπεία ειδική για τον ιό Epstein-Barr (EBV). Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 ml παραδοτέου όγκου σε συγκέντρωση  $2,8 \times 10^7$  –  $7,3 \times 10^7$  βιώσιμα T κύτταρα/mL ενέσιμη διασπορά.

Αυτό το φάρμακο περιέχει κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης.

### 3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: διμέθυλο σουλφοξείδιο, ανθρώπινη λευκωματίνη, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών αλάτων.  
Βλ. Φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες

### 4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμη διασπορά

Συσκευασία που περιέχει μια δόση (μεταξύ 1 με 6 φιαλίδια), ανάλογα με τη συγκεκριμένη δόση που απαιτείται για τον ασθενή. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mL παραδοτέου όγκου.

Βλέπε πραγματική συγκέντρωση και φύλλο οδηγιών παρτίδας (LIS) για τον υπολογισμό της δόσης του ασθενούς.

### 5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Μην αποψύξετε το(τα) φιαλίδιο(α) μέχρι ο ασθενής να είναι παρόν και να περιμένει τη χορήγηση της δόσης.

Πριν από την απόψυξη, βεβαιωθείτε ότι:

1. Επιβεβαιώνονται τα αναγνωριστικά στοιχεία ασθενών και η αντιστοίχιση προϊόντος-ασθενούς
2. Οι υπολογισμοί της δόσης έχουν ολοκληρωθεί
3. Τα απαιτούμενα υλικά είναι διαθέσιμα
4. Ο ασθενής είναι έτοιμος για χορήγηση

Για ενδοφλέβια χρήση μετά την αραίωση.

### 6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.



**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε στην κατάψυξη, στη φάση ατμών υγρού αζώτου  $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ , μέχρι την προετοιμασία για χορήγηση.

Μην επανακαταψύχετε.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Το αχρησιμοποίητο φάρμακο ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για το χειρισμό αποβλήτων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavour  
Γαλλία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/22/1700/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Αναγνωριστικό ασθενούς Pierre Fabre (PFPIN):  
Αναγνωριστικό ασθενούς κλινικού κέντρου (Institution Patient ID) :  
Αριθμός παρτίδας:  
Αριθμός FDP:  
Αριθμός φιαλιδίων:  
Πραγματική συγκέντρωση:  $X.X \times 10^7$  βιώσιμα T κύτταρα/mL  
Αναγνωριστικό Δότη :

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δεν εφαρμόζεται

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

Δεν εφαρμόζεται

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ebvallo  $2.8 \times 10^7$  -  $7.3 \times 10^7$  κύτταρα/mL ενέσιμη διασπορά  
tabelecleucel (βιώσιμα T κύτταρα ειδικά για τον EBV)  
IV χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

**ΛΗΞΗ**

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

Αριθμός παρτίδας XXXXXXXXXXXX  
Στοιχεία δότη XXXX-XXXX-X

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

1 mL

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Ημερομηνία παραγωγής (MFD)  
Αλλογενής

**ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΠΑΡΤΙΔΑΣ (LIS) ΠΟΥ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΟΝΤΑΙ ΣΕ ΚΑΘΕ ΑΠΟΣΤΟΛΗ ΓΙΑ ΕΝΑΝ ΑΣΘΕΝΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Ebvallo  $2.8 \times 10^7 - 7.3 \times 10^7$  κύτταρα/mL ενέσιμη διασπορά  
tabelecleucel (βιώσιμα T κύτταρα ειδικά για τον EBV-)

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Αλλογενής T κυτταρική ανοσοθεραπεία ειδική για τον ιό Epstein-Barr (EBV). Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mL παραδοτέου όγκου σε συγκέντρωση  $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$  βιώσιμα T κύτταρα/mL ενέσιμη διασπορά.

Αυτό το φάρμακο περιέχει κύτταρα ανθρώπινης προέλευσης.

Η πραγματική συγκέντρωση που αναγράφεται παρακάτω μπορεί να χρησιμοποιηθεί για υπολογισμό της δόσης του ασθενούς.

**3. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΟΓΚΟ Ή ΜΟΝΑΔΑ ΚΑΙ ΔΟΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΔΟΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ**

Όγκος διαλύματος που είναι να χρησιμοποιηθεί (mL) \_\_\_\_\_

Βάρος ασθενούς (kg) \_\_\_\_\_

× στοχευμένη δόση ( $2 \times 10^6$  βιώσιμα T κύτταρα/kg) =

Βιώσιμα κύτταρα για χορήγηση \_\_\_\_\_

÷

Πραγματική συγκέντρωση (βιώσιμα T κύτταρα/mL) \_\_\_\_\_

=

Όγκος των απαιτούμενων κυττάρων για διασπορά (mL) \_\_\_\_\_

**4. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Μην αποψύξετε το(τα) φιαλίδιο(α) μέχρι ο ασθενής να είναι επιτόπου και να περιμένει τη χορήγηση της δόσης.

Πριν από την απόψυξη, βεβαιωθείτε ότι:

1. Επιβεβαιώνονται τα αναγνωριστικά στοιχεία ασθενών και η αντιστοίχιση προϊόντος-ασθενούς
2. Οι υπολογισμοί της δόσης έχουν ολοκληρωθεί

3. Τα απαιτούμενα υλικά είναι διαθέσιμα
  4. Ο ασθενής είναι έτοιμος για χορήγηση
- Για ενδοφλέβια χρήση μετά την αραίωση.

#### 5. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Φυλάσσετε αυτό το έγγραφο και να το έχετε διαθέσιμο κατά την προετοιμασία για τη χορήγηση του Ebballo.

#### 6. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην στη φάση ατμών του υγρού αζώτου στους  $\leq -150$  °C μέχρι την προετοιμασία για χορήγηση. Μην επανακαταψύχετε

Η ασφάλεια των μεταφορών και η ποιότητα των προϊόντων κατά την αποστολή παρακολουθούνται μέσω των παρόχων υπηρεσιών μεταφοράς και αποστολής. Κατά τη στιγμή της προετοιμασίας της δόσης, πρέπει να πραγματοποιηθεί επιβεβαίωση της αποθήκευσης του φαρμακευτικού προϊόντος στους  $\leq -150$  °C. Επιπλέον, η αντιστοίχιση προϊόντος-ασθενούς πρέπει να πραγματοποιηθεί αντιστοιχίζοντας τις πληροφορίες σε αυτό το έγγραφο με 1) το κουτί (αντίστοιχος αριθμός PFPIN και FDP) και έναντι 2) της ετικέτας του φιαλιδίου (που ταιριάζει με τον αριθμό παρτίδας και το αναγνωριστικό δότη).

#### 7. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

##### ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΡΕΧΟΜΕΝΗ ΠΑΡΤΙΔΑ

Η ακόλουθη παρτίδα παρασκευάστηκε και συμπεριλήφθηκε σε αυτή την αποστολή:

Αριθμός παρτίδας		
Ταυτότητα δότη		
Αριθμός τελικού φαρμακευτικού προϊόντος (FDP)		
Αριθμός φιαλιδίων		
Πραγματική συγκέντρωση (βιώσιμα T κύτταρα/ml)		
Ημερομηνία λήξης		
Δότης/Δείκτες Κυτταρομεγαλοϊού (CMV) στακύτταρα του δότη	IgM Αντισώματα	
	IgG Αντισώματα	
	Ανίχνευση νουκλεϊκών οξέων (NAT)	

ΠΑΡΤΙΔΑ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ HLA PROFILE (περιορισμοί με έντονα κόκκινα γράμματα)

HLA	ALLELE 1	ALLELE 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

**8. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Αυτό το φάρμακο περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Τι αχρησιμοποίητη φάρμακα ή τα υπολείμματα πρέπει να απορρίπτονται σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για το χειρισμό απόβλητων υλικών ανθρώπινης προέλευσης.

**9. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Pierre Fabre Αριθμός αναγνώρισης ασθενούς (PFPIN)	
Ταυτοποίηση ασθενούς ιδρύματος	
Βάρος ασθενούς (kg)	
SEC	

**10. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Γαλλία

**11. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/22/1700/001

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Ebvallo  $2.8 \times 10^7$  -  $7.3 \times 10^7$  κύτταρα/mL ενέσιμη διασπορά**  
tabelecleucel (βιώσιμα T κύτταρα ειδικά για τον EBV)

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον νοσηλευτή σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ebvallo και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Ebvallo
3. Πώς χορηγείται το Ebvallo
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ebvallo
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### 1. Τι είναι το Ebvallo και ποια είναι η χρήση του

Το Ebvallo περιέχει τη δραστική ουσία tabelecleucel.

Το tabelecleucel είναι μια αλλογενής T κυτταρική ανοσοθεραπεία. Ονομάζεται αλλογενής ανοσοθεραπεία επειδή τα κύτταρα του αίματος που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή αυτού του φαρμάκου προέρχονται από δότες ανθρώπους που δεν σχετίζονται με τον ασθενή υπό θεραπεία. Το Ebvallo παρασκευάζεται σε εργαστήριο από T κύτταρα (ένας τύπος λευκών αιμοσφαιρίων) από έναν υγιή δότη που έχει ανοσία στον ιό Epstein-Barr. Αυτά τα κύτταρα έχουν επιλεγεί ειδικά για να ταιριάζουν με τον ασθενή που λαμβάνει Ebvallo. Το Ebvallo χορηγείται με ένεση σε φλέβα.

Το Ebvallo χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενός σπάνιου είδους καρκίνου που ονομάζεται λεμφοϋπερπλαστική νόσος μετά τη μεταμόσχευση σχετιζόμενη με Epstein-Barr (EBV<sup>+</sup> PTLN) για ενήλικες και παιδιά ηλικίας 2 ετών και άνω. Μερικοί άνθρωποι βιώνουν αυτή την κατάσταση μήνες ή χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Ασθενείς θα έχουν λάβει θεραπεία με άλλα φάρμακα (π.χ. μονοκλωνικά αντισώματα ή χημειοθεραπεία) για αυτήν την πάθηση πριν τους χορηγηθεί το Ebvallo.

### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Ebvallo

#### Δεν πρέπει να σας χορηγηθεί το Ebvallo

- σε περίπτωση αλλεργίας στο tabelecleucel ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικοί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας.



## Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Μιλήστε με το γιατρό ή τον νοσηλευτή σας προτού σας χορηγηθεί το Eivallo εάν:

- έχετε υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου ή μεταμόσχευση μυελού των οστών, έτσι ώστε ο γιατρός σας να σας παρακολουθεί για σημεία και συμπτώματα απόρριψης μοσχεύματος οργάνου.
- είστε 65 ετών και άνω, έτσι ώστε ο γιατρός σας να σας παρακολουθεί για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Το Eivallo πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Μιλήστε με το γιατρό ή τον νοσηλευτή σας αφού σας χορηγηθεί το Eivallo εάν:

- έχετε σημεία και συμπτώματα αντίδρασης αναζωπύρωσης του όγκου. Ανάλογα με τη θέση του όγκου, το Eivallo μπορεί να προκαλέσει μια παρενέργεια που ονομάζεται αντίδραση αναζωπύρωσης του όγκου. Ο όγκος ή οι διογκωμένοι λεμφαδένες μπορεί να γίνουν ξαφνικά επώδυνοι ή να αυξηθούν σε μέγεθος και ενδέχεται να προκαλέσουν προβλήματα στα όργανα δίπλα στον όγκο. Η αντίδραση αναζωπύρωσης του όγκου εμφανίζεται γενικά τις πρώτες ημέρες μετά τη λήψη του Eivallo. Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί μετά τις πρώτες δόσεις για να δει εάν ο όγκος ή ο λεμφαδένας σας θα μπορούσαν να γίνουν αρκετά μεγάλοι ώστε να προκαλέσουν προβλήματα. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας δώσει άλλα φάρμακα για τη θεραπεία/ πρόληψη της αντίδρασης αναζωπύρωσης όγκου.
- έχετε σημεία και συμπτώματα της νόσου μοσχεύματος εναντίον ξενιστή (GvHD). Τέτοια συμπτώματα περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα, μη φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα στο αίμα, κίτρινισμα του δέρματος, ναυτία, έμετο, διάρροια και αιματηρά κόπρανα.
- έχετε σημεία και συμπτώματα μιας σοβαρής ανοσολογικής αντίδρασης, που ονομάζεται σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS), όπως πυρετό, ρίγη, χαμηλή αρτηριακή πίεση και δύσπνοια.
- έχετε σημεία και συμπτώματα μιας σοβαρής ανοσολογικής αντίδρασης που ονομάζεται σύνδρομο νευροτοξικότητας σχετιζόμενης με ανοσοδραστικά κύτταρα (ICANS), όπως επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης, σύγχυση, επιληπτικές κρίσεις και οίδημα του εγκεφάλου.
- έχετε σημεία και συμπτώματα που σχετίζονται με τις αντιδράσεις λόγω έγχυσης, όπως πυρετό.

Ένα συστατικό του Eivallo που ονομάζεται διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO) μπορεί να προκαλέσει αλλεργική αντίδραση. Ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας θα σας παρακολουθεί για σημεία και συμπτώματα αλλεργικής αντίδρασης. Βλ. παράγραφο 2 “Το Eivallo περιέχει νάτριο και διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO)”.

Το Eivallo ελέγχεται για την παρουσία μολυσματικών μικροβίων, αλλά ένας μικρός κίνδυνος μόλυνσης παραμένει. Ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα σας παρακολουθεί για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων και θα παράσχει θεραπεία ανάλογα με τις ανάγκες.

Μετά τη θεραπεία με Eivallo, δεν πρέπει να δώσετε αίμα, όργανα, ιστούς ή κύτταρα.

## Άλλα φάρμακα και Eivallo

Ενημερώστε το γιατρό ή τον νοσηλευτή σας εάν παίρνετε, έχετε πάρει πρόσφατα ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Πριν σας χορηγηθεί το Eivallo, ενημερώστε το γιατρό ή τον νοσηλευτή σας εάν παίρνετε οποιαδήποτε φάρμακα όπως για χημειοθεραπεία ή κορτικοστεροειδή. Εάν λαμβάνετε

χημειοθεραπεία, αυτό το φάρμακο μπορεί να επηρεάσει την καλή δράση του Ebvallo. Εάν παίρνετε κορτικοστεροειδή, ο γιατρός σας θα πρέπει να μειώσει τη δόση των κορτικοστεροειδών.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο. Ο λόγος είναι ότι οι δράσεις αυτού του φαρμάκου σε έγκυες ή θηλάζουσες γυναίκες δεν είναι γνωστές και ενδέχεται να βλάψει το αγέννητο μωρό σας ή το θηλάζον παιδί σας. Το Ebvallo δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες που δε χρησιμοποιούν αντισύλληψη και ενδέχεται να μείνουν έγκυες.

- Εάν είστε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος μετά που έχετε ξεκινήσει θεραπεία με το Ebvallo, ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως.
- Συζητήστε την ανάγκη αντισύλληψης με το γιατρό σας.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να το κάνετε. Στη συνέχεια, ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα σταματήσετε να θηλάζετε ή εάν θα σταματήσετε να παίρνετε το Ebvallo, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού του μωρού και το όφελος του Ebvallo για τη μητέρα.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Ebvallo έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανημάτων. Εάν εμφανίσετε αλλαγές στη σκέψη ή το επίπεδο εγρήγορσης μετά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε μηχανήματα και ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

### **Το Ebvallo περιέχει νάτριο και διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO)**

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Αυτό το φάρμακο περιέχει 100 mg DMSO ανά mL. Βλ. παράγραφο. 2 «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις».

## **3. Πώς να πάρετε το Ebvallo**

Το Ebvallo θα σας χορηγείται πάντα από γιατρό ή νοσηλεύτη σε κέντρο θεραπείας.

Ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας θα σας χορηγήσει το Ebvallo με ένεση σε φλέβα. Αυτό διαρκεί συνήθως 5 έως 10 λεπτά για κάθε ένεση.

Κάθε κύκλος θεραπείας αποτελείται από 35 ημέρες. Θα σας χορηγείται 1 ένεση την εβδομάδα για 3 εβδομάδες ακολουθούμενη περίπου από 2 εβδομάδες παρακολούθησης για να διαπιστωθεί αν θα χρειαστείτε περισσότερους από έναν κύκλους. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τον αριθμό των κύκλων που θα λάβετε με βάση τον τρόπο με τον οποίο η ασθένειά σας ανταποκρίνεται στο Ebvallo.

### **Πριν σας χορηγηθεί το Ebvallo**

Ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας θα παρακολουθεί τα ζωτικά σας σημεία πριν από κάθε ένεση.

### **Αφού σας δοθεί το Ebvallo**

Ο γιατρός ή ο νοσηλευτής σας θα παρακολουθεί τα ζωτικά σας σημεία, συμπεριλαμβανομένης της αρτηριακής πίεσης, για περίπου 1 ώρα μετά την ένεση.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μετά τη λήψη του Ebvallo:

- Αντίδραση αναζωπύρωσης όγκου με συμπτώματα όπως δύσπνοια, αλλαγές στη σκέψη ή το επίπεδο εγρήγορσης, πόνος στο σημείο του όγκου, ευαίσθητοι διογκωμένοι λεμφαδένες στο σημείο του όγκου, χαμηλός πυρετός
- Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GvHD) με συμπτώματα όπως δερματικό εξάνθημα, μη φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα στο αίμα, κιτρίνισμα του δέρματος, ναυτία, έμετος, διάρροια και αίμα στις κενώσεις

### **Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### **Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)**

- Πυρετός
- Διάρροια
- Κούραση
- Αίσθημα νόσου (ναυτία)
- Χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- Μειωμένη όρεξη
- Μειωμένα επίπεδα νατρίου στο αίμα
- Κοιλιακό άλγος ή δυσφορία
- Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων)
- Αύξηση των ηπατικών ενζύμων στο αίμα
- Δυσκοιλιότητα
- Αυξημένα επίπεδα του ενζύμου αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα
- Μειωμένα επίπεδα οξυγόνου
- Αφυδάτωση
- Χαμηλή πίεση αίματος
- Βουλωμένη μύτη
- Δερματικό εξάνθημα που μπορεί να είναι κόκκινο, ανώμαλο ή γεμάτο πύον

#### **Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)**

- Ζάλη
- Πονοκέφαλος
- Μειωμένα επίπεδα μαγνησίου, καλίου ή ασβεστίου στο αίμα
- Κνησμός
- Ρίγη
- Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (λεμφοκύτταρα)
- Μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετερόφιλα) με πυρετό
- Μυϊκή αδυναμία
- Πόνος στις αρθρώσεις, οίδημα και δυσκαμψία
- Αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στο αίμα
- Συριγμός
- Σύγχυση και αποπροσανατολισμός
- Οσφυαλγία
- Μυϊκός πόνος
- Λοίμωξη της ρινός και του λαιμού

- Θωρακικό άλγος
- Αυξημένα επίπεδα γαλακτικής αφυδρογονάσης στο αίμα
- Φλεγμονή του παχέος εντέρου
- Πόνος
- Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων στο αίμα
- Φούσκωμα
- Παραλήρημα
- Επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης
- Έξαψη
- Φλεγμονή των πνευμόνων
- Υπνηλία
- Γρήγορος καρδιακός παλμός
- Πόνος από όγκο
- Μειωμένα επίπεδα ινωδογόνου στο αίμα (μια πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην πήξη του αίματος)
- Μετεωρισμός
- Οίδημα
- Δερματικό έλκος
- Μπλε χρώμα δέρματος λόγω χαμηλών επιπέδων οξυγόνου
- Δύσκολη ή επώδυνη κίνηση του εντέρου
- Γενική επιδείνωση της σωματικής υγείας
- Μούδιασμα, μυρμήγκιασμα ή αίσθημα καύσου στα χέρια ή τα πόδια
- Αιμορραγία στους πνεύμονες
- Αποχρωματισμός του δέρματος
- Δερματική λοίμωξη
- Καταστροφή μαλακών μορίων
- Επίμονος βήχας

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

#### **5. Πώς να φυλάσσετε το Ebvallo**

Ο γιατρός, ο φαρμακοποιός ή ο νοσηλευτής σας είναι υπεύθυνοι για τη σωστή αποθήκευση αυτού του φαρμάκου και την απόρριψη τυχόν μη χρησιμοποιηθέν προϊόντος. Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται σε επαγγελματίες υγείας.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης. Η ημερομηνία λήξης αναγράφεται στο φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS) και στο κουτί.

Αποθηκεύστε το Ebvallo στη φάση ατμών υγρού αζώτου  $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$  ή πιο κάτω μέχρι την απόψυξη πριν από τη χρήση. Το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να αποψυχθεί και να αραιωθεί εντός 1 ώρας από την έναρξη της απόψυξης. Η χορήγηση πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 3 ωρών από την έναρξη της απόψυξης.

Αποθηκεύστε σε θερμοκρασία μεταξύ  $15\text{ }^{\circ}\text{C}$  και  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  μετά την απόψυξη και την αραιώση. Προστατέψτε το προϊόν από το φως. Μην καταψύχετε ξανά. Μην ακτινοβολείτε.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Ebvallo

- Το Ebvallo περιέχει tabelecleucel σε συγκέντρωση περίπου  $2,8 \times 10^7$  -  $7,3 \times 10^7$  κύτταρα/mL.
- Τα άλλα συστατικά (έκδοχα) είναι: διμεθυλοσουλφοξείδιο, ανθρώπινη λευκωματίνη, ρυθμιστικό διάλυμα φωσφορικών αλάτων. Βλέπε ενότητα 2 «Το Ebvallo περιέχει νάτριο και διμεθυλοσουλφοξείδιο (DMSO)».

### Εμφάνιση του Ebvallo και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Ebvallo είναι μία ημιδιαφανής, άχρωμη έως ελαφρώς κίτρινη ενέσιμη διασπορά.

Το Ebvallo παρέχεται σε χαρτοκιβώτια ξεχωριστά για τον κάθε ασθενή που περιέχουν 1 φιαλίδιο έως 6 φιαλίδια, ανάλογα με την συγκεκριμένη δόση που απαιτείται για τον κάθε ασθενή. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mL αυτού του φαρμάκου.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Γαλλία

### Παρασκευαστής

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Parc industriel de la Chartreuse

81100 Castres

Γαλλία

### Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

### Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

---

### Οι ακόλουθες πληροφορίες απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Είναι σημαντικό να διαβάσετε ολόκληρο το περιεχόμενο αυτής της διαδικασίας πριν από τη χορήγηση του Ebvallo.

### Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται πριν από το χειρισμό ή τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος

- Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει ανθρώπινα αιμοκύτταρα. Οι επαγγελματίες υγείας που χειρίζονται το Ebvallo πρέπει να λαμβάνουν τις κατάλληλες προφυλάξεις (να φορούν γάντια και γυαλιά) για την αποφυγή της πιθανότητας μετάδοσης λημωδών νοσημάτων.

## Προετοιμασία πριν από τη χορήγηση

- Η ταυτότητα του ασθενούς πρέπει να ταιριάζει με τα αναγνωριστικά ασθενούς (PFPIN και αναγνωριστικό ασθενούς κλινικού κέντρου) στο συνοδευτικό φύλλο πληροφοριών παρτίδας Ebballo (LIS) και στο κουτί. Η αντιστοίχιση προϊόντος-ασθενούς πρέπει να πραγματοποιείται αντιστοιχίζοντας τις πληροφορίες στο LIS με 1) το κουτί (αντιστοιχίζοντας τον αριθμό PFPIN και FDP) και με 2) την ετικέτα του φιαλιδίου (αντίστοιχο με τον αριθμό παρτίδας και το αναγνωριστικό δότη). Μην προετοιμάσετε ή χορηγήσετε το Ebballo εάν η ταυτότητα του ασθενούς ή η αντιστοίχιση προϊόντος-ασθενούς δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί. Πριν από την απόψυξη, βεβαιωθείτε ότι έχουν ολοκληρωθεί οι υπολογισμοί της απαιτούμενης δόσης, ότι όλα τα υλικά που απαιτούνται για την προετοιμασία της δόσης είναι διαθέσιμα και ότι ο ασθενής βρίσκεται στο χώρο και έχει αξιολογηθεί κλινικά.

### *Υπολογισμοί δόσης*

- Ανατρέξτε στο συνοδευτικό φύλλο πληροφοριών παρτίδας (LIS) και στο κουτί για πληροφορίες σχετικά με τη συγκέντρωση κυττάρων ανά φιαλίδιο.
- Σημείωση: Η συγκέντρωση βιώσιμων T-κυττάρων στο LIS και στο κουτί είναι η πραγματική συγκέντρωση κάθε φιαλιδίου. Αυτή μπορεί να είναι διαφορετική από την ονομαστική συγκέντρωση που αναγράφεται στην ετικέτα του φιαλιδίου, η οποία δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για υπολογισμούς προετοιμασίας δόσης. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mL παραδοτέου όγκου.

### *Προετοιμάστε τον διαλύτη*

- Επιλέξτε τον κατάλληλο όγκο διαλύτη (30 mL για βάρος ασθενούς  $\leq 40$  kg, 50 mL για βάρος ασθενούς  $> 40$  kg).
- Τραβήξτε άσηπτα τον επιλεγμένο όγκο του αραιωτικού μέσα στη δοσομετρική σύριγγα.

### *Απόψυξη*

- Η διαδικασία απόψυξης του Ebballo μπορεί να ξεκινήσει αφού ο ασθενής βρεθεί στο χώρο και έχει αξιολογηθεί κλινικά.
- Αφαιρέστε το κουτί από την τήκη ατμών υγρού αζώτου στους  $\leq -150$  °C.
- Τα κατεψυγμένα φιαλίδια του Ebballo θα πρέπει να τοποθετούνται μέσα σε αποστειρωμένη σακούλα κατά την απόψυξη για προστασία από μόλυνση και να αποψύχονται σε όρθια θέση σε υδατόλουτρο στους 37 °C ή με τη μέθοδο ξηρής απόψυξης.
- Καταγράψτε την έναρξη του χρόνου απόψυξης. Ενώ το φαρμακευτικό προϊόν ξεπαγώνει, περιστρέψτε το(τα) φιαλίδιο(α) του προϊόντος απαλά μέχρι να αποψυχθεί πλήρως μετά από επιθεώρηση (περίπου 2,5 έως 15 λεπτά). Το προϊόν πρέπει να αφαιρεθεί από τη συσκευή απόψυξης αμέσως μετά την ολοκλήρωση της απόψυξης.
- Η προετοιμασία της δόσης πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 1 ώρας από την έναρξη της απόψυξης.
- Το αποψυγμένο ή παρασκευασμένο προϊόν δεν πρέπει να καταψύχεται ξανά. Μην ακτινοβολείτε.

### *Αραίωση και προετοιμασία δόσης*

- Αναστρέψτε απαλά το(τα) φιαλίδιο(α) μέχρι να αναμειχθεί η κυτταρική διασπορά.
- Τραβήξτε άσηπτα τον απαιτούμενο όγκο διασποράς κυττάρων από το(τα) φιαλίδιο(α) του παρεχόμενου προϊόντος στη σύριγγα αναρρόφησης προϊόντος χρησιμοποιώντας μια βελόνα 18 gauge χωρίς φίλτρο.
- Μεταφέρετε άσηπτα τη διασπορά των κυττάρων από τη σύριγγα αναρρόφησης προϊόντος στη δοσομετρική σύριγγα (που προηγουμένως είχε γεμίσει με τον διαλύτη). Βεβαιωθείτε ότι έχει μεταφερθεί ολόκληρο το περιεχόμενο από τη σύριγγα αναρρόφησης προϊόντος.
- Επιθεωρήστε το αραιωμένο Ebballo στη δοσομετρική σύριγγα: η κυτταρική διασπορά πρέπει να εμφανίζεται ως ημιδιαφανές, θολό διάλυμα. Εάν εμφανιστούν ορατές μάζες κυττάρων, συνεχίστε την ήπια ανάμιξη του διαλύματος. Οι μικρές μάζες κυτταρικού υλικού αναμένεται να διασπαρθούν με την ήπια χειροκίνητη ανάμιξη.

- Διατηρήστε το Ebvallo μεταξύ 15 °C και 25 °C κατά την προετοιμασία και τη χορήγηση της δόσης. Η προετοιμασία της δόσης πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 1 ώρας από την έναρξη της απόψυξης. Η χορήγηση πρέπει να ολοκληρωθεί εντός 3 ωρών από την έναρξη της απόψυξης.

#### Χορήγηση

- Χορηγήστε το Ebvallo ως εφάπαξ δόση ενδοφλέβια μετά από αραίωση.
- Συνδέστε τη σύριγγα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος με τον ενδοφλέβιο καθετήρα του ασθενούς και ενέστε για διάστημα 5 έως 10 λεπτών.
- Μετά από την έγχυση ολόκληρου του Ebvallo, εκπλύνετε την ενδοφλέβια σωλήνωση με  $\geq 10$  mL 9 mg/ml (0,9%) ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου.

#### Μέτρα που πρέπει να ληφθούν σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης

Σε περίπτωση τυχαίας έκθεσης θα πρέπει να ακολουθούνται οι τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες χειρισμού υλικού ανθρώπινης προέλευσης, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν πλύση του μολυσμένου δέρματος και αφαίρεση των μολυσμένων ρούχων. Οι επιφάνειες εργασίας και τα υλικά τα οποία ενδέχεται να έχουν έρθει σε επαφή με το Ebvallo πρέπει να απολυμαίνονται με κατάλληλο απολυμαντικό.

#### Προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται για την απόρριψη του φαρμακευτικού προϊόντος

Το αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν και όλα τα υλικά που έχουν έρθει σε επαφή με το Ebvallo (στερεά και υγρά απόβλητα) πρέπει να διακινούνται και να απορρίπτονται ως δυνητικά μολυσματικά απόβλητα σύμφωνα με τις τοπικές κατευθυντήριες οδηγίες για τον χειρισμό υλικού ανθρώπινης προέλευσης.