

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ solua/ml injektioneste, dispersio

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

2.1 Yleiskuvaus

Ebvallo (tabelekleuseeli) on allogeeninen Epstein–Barrin virukselle (EBV) spesifinen T-soluimmunoterapia, joka kohdistuu EBV-positiivisiin soluihin ja eliminoi niitä ihmisen leukosyyttiantigeeni (HLA) -restriktioon perustuvalla menetelmällä. Tabelekleuseeli tuotetaan ihmisluovuttajilta kerätyistä T-soluista. Jokainen Ebvallo-erä testataan seuraavien osalta: EBV+-kohteiden lyysin spesifisyys, T-solujen HLA-restriktio suhteessa tiettyyn lyysiin sekä matala alloreaktiivisuus. Kullekin potilaalle valitaan Ebvallo-erä saatavilla olevasta tuotevalikoimasta asianmukaisen HLA-restriktion perusteella.

2.2 Vaikuttavat aineet ja niiden määrät

Yksi injektiopullo sisältää 1 ml:n antotilavuuden Ebvallo-valmistetta, jonka pitoisuus on $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ elinkykyistä T-solua/ml (injektioneste, dispersio). Kvantitatiiviset tiedot todellisesta pitoisuudesta, HLA-profiilista ja potilaan annoksen laskemisesta kerrotaan erätiedoissa (Lot Information Sheet, LIS), jotka tulevat lääkevalmisteen kuljetukseen käytetyn pakkauksen mukana.

Kotelon sisältämä injektiopullomäärä (1–6 injektiopulloa) vastaa kunkin potilaan yksilöllistä annosvaatimusta, joka on riippuvainen potilaan painosta (ks. kohdat 4.2 ja 6.5).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 100 mg dimetyylisulfoksidia (DMSO) per millilitra.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, dispersio
Läpikuultava, väritön tai kellertävä soludispersio.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ebvallo on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen tai hoitoresistentin transplantaation jälkeisen Epstein–Barrin virus -positiivisen lymfoproliferatiivisen sairauden (EBV⁺ PTLD) hoitoon aikuispotilaille ja vähintään 2-vuotiaille pediatriisille potilaille, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aikaisempaa hoitoa. Kiinteän elinsiirteen saaneilla potilailla aiempaan hoitoon kuuluu solunsalpaajahoito (paitsi jos se ei ole soveltunut potilaalle).

4.2 Annostus ja antotapa

Ebvallo-valmistetta on annettava syövän hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa kontrolloiduissa olosuhteissa, missä on haattavaikutusten hoitoon, mukaan lukien kiireelliseen hoitoon, tarvittavat asianmukaiset tilat ja välineet.

Annostus

Hoito koostuu useista injektiona annetuista annoksista, jotka sisältävät elinkykyisiä T-soluja dispersiona yhdessä tai useammassa injektiopullossa.

Suosittelun Ebvallo-annos sisältää 2×10^6 elinkykyistä T-solua potilaan painokiloa kohti.

Annoksen laskeminen

Potilaan paino (kg) \times tavoiteannos (2×10^6 elinkykyistä T-solua/kg) = Potilaalle annettava elinkykyisten T-solujen määrä

Potilaalle annettava elinkykyisten T-solujen määrä \div Todellinen pitoisuus (elinkykyisiä T-soluja/ml)* = Vaadittava sulatetun soludispersion tilavuus (ml)**

* Tiedot injektiopullon todellisesta solupitoisuudesta, ks. liitteenä olevat erätiedot ja kotelo.

** Sulatettu soludispersio on laimennettava, ks. kohta 6.6.

Huom. Erätiedoissa ja kotelossa mainittu elinkykyisten T-solujen pitoisuus tarkoittaa kunkin injektiopullon todellista pitoisuutta. Tämä voi poiketa injektiopullon etiketissä mainitusta nimellispitoisuudesta, jota ei saa käyttää annoksen valmisteluun liittyvissä laskutoimituksissa. Yksi injektiopullo sisältää 1 ml:n antotilavuuden.

Ebvallo annetaan useina 35 päivän hoitajaksoina, joiden aikana potilas saa valmistetta päivinä 1, 8 ja 15, minkä jälkeen vointia seurataan päivään 35 saakka. Vastetta arvioidaan noin päivän 28 kohdalla.

Ebvallo-hoitokausien määrä määritetään hoitovasteen perusteella (ks. taulukko 1). Jos täydellistä tai osittaista vastetta ei saavuteta, potilaalle voidaan vaihtaa saatavilla olevasta tuotevalikoimasta toisenlaisella HLA-restriktiolla saatu Ebvallo-erä (enintään 4 erilaista restriktiota).

Taulukko 1: Hoitoalgoritmi

Havaittu vaste ^a	Toimintaohje
Täydellinen vaste	Potilaalle toteutetaan uusi Ebvallo-hoitajakso samalla HLA-restriktiolla. Jos potilas saavuttaa 2 peräkkäistä täydellistä vastetta (enimmäisvaste), Ebvallo-hoidon jatkamista ei enää suositella.
Osittainen vaste	Potilaalle toteutetaan uusi Ebvallo-hoitajakso samalla HLA-restriktiolla. Jos potilas saavuttaa 3 peräkkäistä osittaista vastetta (enimmäisvaste), Ebvallo-hoidon jatkamista ei enää suositella.
Stabiili tauti	Potilaalle toteutetaan uusi Ebvallo-hoitajakso samalla HLA-restriktiolla. Jos uudenkin hoitokauden jälkeen tauti on stabiili, Ebvallo-valmistetta annetaan toisenlaisella HLA-restriktiolla.
Etenevä tauti	Potilaalle toteutetaan uusi Ebvallo-hoitajakso toisenlaisella HLA-restriktiolla.
Määrittämätön vaste	Potilaalle toteutetaan uusi Ebvallo-hoitajakso samalla HLA-restriktiolla. Jos uudenkin hoitokauden jälkeen vaste on määrittämätön, Ebvallo-valmistetta annetaan toisenlaisella HLA-restriktiolla.

^a Tautia pidetään etenevänä, jos hoitokauden lopussa aikaansaatu täydellistä vastetta seuraa osittainen vaste tai jokin muu vaste millä tahansa uudella hoitokaudella.

Seuranta

Elintoimintojen seuranta suositellaan juuri ennen Ebvallo-injektion antoa, 10 minuutin kuluessa injektio pullon päättymisestä ja 1 tunnin kuluttua injektio pullon aloituksesta (ks. kohta 4.4).

Väliin jäänyt annos

Jos annos jää väliin, se on annettava niin pian kuin kohtuullisesti on mahdollista.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa 65 vuotta täyttäneillä potilailla (ks. kohta 5.1). Ebvallo-valmisteen käytössä iäkkäille potilaille on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.4).

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Annostus ja antotapa vähintään 2 vuoden ikäisillä pediatrisilla potilailla ovat samat kuin aikuispotilailla.

Ebvallo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ebvallo on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon.

Anto

- Anna Ebvallo kerta-annoksena laskimoon laimennuksen jälkeen.
- Liitä annosteluruisku potilaan laskimokanyyliin ja injisoi valmiste 5–10 minuutin kuluessa.
- Kun kaikki Ebvallo-valmiste on annettu ruiskusta, huuhtelee laskimokanyyli vähintään 10 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) NaCl -injektioestettä.

Ks. kohdasta 6.6 yksityiskohtaiset ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon, vahingossa tapahtuvasta lääkealtistuksesta ja lääkevalmisteen hävittämisestä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Solupohjaisia, pitkälle kehitettyjä hoitoja koskevia jäljitettävyysvaatimuksia on noudatettava. Jäljitettävyuden takaamiseksi valmisteen nimi, eränumero ja hoitoa saavan potilaan nimi on säilytettävä 30 vuoden ajan valmisteen viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Tumour flare -reaktio (syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen)

Tumour flare -reaktioita (TFR) on ilmaantunut Ebvallo-hoidon yhteydessä, yleensä muutaman päivän kuluessa hoidosta. TFR ilmenee akuuttina tulehdusreaktiona kasvainkohdissa, ja siihen voi liittyä kasvaimen koon äkillinen ja kivulias suureneminen tai tautiin liittyvien imusolmukkeiden suureneminen. TFR saattaa muistuttaa taudin etenemistä.

Potilailla, joilla on ennen hoitoa suuri kasvainkuorma, on vaikean TFR:n riski. Kasvaimen tai lymfadenopatian sijainnista riippuen massavaikutuksen, kuten viereisten anatomisten rakenteiden kompression/obstruktion, takia voi esiintyä komplikaatioita (esim. hengitysvaikeuksia ja kognitiivisia häiriöitä). Kipulääkkeitä, tulehduskipulääkkeitä tai paikallista sädehoitoa voidaan harkita ennen

Ebvallo-valmisteen antoa potilaille, joilla kasvaimen sijainti saattaa johtaa komplikaatioihin. Potilaita on seurattava tarkoin TFR:n oireiden ja löydösten varalta etenkin ensimmäisen hoitajakson aikana.

Käänteishyljintä

Käänteishyljintää on ilmoitettu Ebvallo-hoidon jälkeen. Tämä voi liittyä pikemminkin PTLD:n (transplantaation jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus) hoitoon käytettyjen immunosuppressanttien vähentämiseen tai lopettamiseen kuin Ebvallo-valmisteen suoraan vaikutukseen. Ebvallo-hoidon hyötyä on punnittava suhteessa käänteishyljinnän riskiin. Potilaita on seurattava käänteishyljinnän oireiden ja löydösten varalta. Näitä ovat mm. ihottuma, poikkeava maksaentsyymien määrä veressä, ikterus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja veriset ulosteet.

Kiinteän elinsiirteen hyljintä

Kiinteän elinsiirteen hyljintää on ilmoitettu Ebvallo-hoidon jälkeen. Ebvallo-hoito voi suurentaa hyljintäriskiä kiinteän elinsiirteen saaneilla. Tämä voi liittyä pikemminkin PTLD:n hoitoon käytettyjen immunosuppressanttien vähentämiseen tai lopettamiseen kuin Ebvallo-valmisteen suoraan vaikutukseen. Ebvallo-hoidon hyötyä on punnittava ennen hoidon aloittamista suhteessa kiinteän elinsiirteen hyljintäriskiin. Potilaita on seurattava kiinteän elinsiirteen hyljinnän oireiden ja löydösten varalta.

Luuydinsiirteen hyljintä

Humoraalisiin tai soluvälitteisiin immuunireaktioihin perustuva luuydinsiirteen hyljintäriski on mahdollinen. Kliinisisä tutkimuksissa ei ole ilmoitettu yhtään luuydinsiirteen hyljintätapausta. Potilaita on seurattava luuydinsiirteen hyljinnän oireiden ja löydösten varalta.

Sytokiinioireyhtymä

Sytokiinioireyhtymää on ilmoitettu Ebvallo-hoidon jälkeen. Potilaita on seurattava sytokiinioireyhtymän oireiden ja löydösten varalta. Näitä ovat mm. kuume, vilunväristykset, hypotensio ja hypoksia. Sytokiinioireyhtymän toteaminen edellyttää systeemisen tulehdusreaktion muiden syiden poissulkua (mukaan lukien infektiot). Sytokiinioireyhtymää on hoidettava lääkärin harkinnan mukaan potilaan kliinisen kuvan perusteella.

Immuunijärjestelmän efektorisoluihin liittyvä neurotoksisuusoireyhtymä (ICANS)

ICANS-oireyhtymää on ilmoitettu Ebvallo-hoidon jälkeen. Potilaita on seurattava ICANS-oireyhtymän oireiden ja löydösten varalta. Näitä ovat mm. tajunnan tason heikentyminen, sekavuus, kouristelu ja aivoturvotus. ICANS-oireyhtymän toteaminen edellyttää muiden syiden poissulkua.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Ebvallo-valmisteen injisoinnin jälkeen on ilmoitettu infuusioon liittyviä reaktioita, kuten kuumetta ja ei-sydänperäistä rintakipua. Potilaita on seurattava hoidon jälkeen vähintään 1 tunnin ajan infuusioon liittyvien reaktioiden oireiden ja löydösten varalta.

Yliherkkyysoireyhtymät

Vakavia yliherkkyysoireyhtymä (mukaan lukien anafylaksia) saattaa esiintyä Ebvallo-valmisteen sisältämän dimetyylisulfoksidin (DMSO) takia.

Taudinaiheuttajien tarttuminen

Ebvallo on peräisin ihmisluovuttajan verisolusta. Luovuttajat seulotaan ja on todettu negatiivisiksi keskeisten taudinaiheuttajien ja sairauksien suhteen (mukaan lukien HBV, HCV ja HIV). Vaikkakin

tabelekleuseelierät testataan steriiliyden varmistamiseksi sekä mykoplasman ja adventiivisten organismien varalta, taudinaiheuttajien tarttumisriski on olemassa.

Jotkin tabelekleuseelierät valmistetaan sytomegaloviruksen (CMV) suhteen positiivisten luovuttajien soluista. Kaikki erät testataan, jotta varmistetaan, etteivät ne sisällä adventiivisiä organismeja (mukaan lukien CMV). Kliinisen kehityksen aikana CMV-positiivisilta luovuttajilta peräisin olevia tabelekleuseelieriä annettiin CMV-negatiivisille potilaille, kun CMV-seronegatiivisilta luovuttajilta peräisin olevia sopivia eriä ei ollut saatavilla; tässä alaryhmässä ei havaittu serokonversioita.

Ebvallo-valmistetta antavien terveydenhuollon ammattilaisten on siksi seurattava potilaita hoidon jälkeen infektion oireiden ja löydösten varalta ja hoidettava niitä asianmukaisesti tarpeen mukaan.

Veren, elinten, kudosten ja solujen luovutus

Ebvallo-hoitoa saaneet potilaat eivät saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia eivätkä soluja siirtotoimintaa varten.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektio-pullo eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäistä potilaista on saatavilla vain vähän tietoa. Saatavilla olevien tietojen perusteella seuraavien haittojen riski saattaa olla iäkkäillä (≥ 65 -vuotiailla) potilailla suurentunut: sairaalahoitoon tai sairaalahoidon pitkittymiseen johtavat vakavat haittatapahtumat, psyykkiset häiriöt, verisuonistohäiriöt ja infektiot. Ebvallo-valmisteen käytössä iäkkäille potilaille on noudatettava varovaisuutta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Immunosuppressiiviset ja sytotoksiset hoidot

Tietyt samanaikaisesti tai vastikään annetut lääkevalmisteet saattavat vaikuttaa Ebvallo-valmisteen tehoon; näitä ovat esimerkiksi solunsalpaajat (systemiset tai intratekaaliset), hoidot T-soluihin kohdistuvilla vasta-aineilla, kehonulkoisen fotofereesi ja brentuksimabivedotiini. Ebvallo-valmistetta saa antaa vasta sitten, kun potilas on ollut käyttämättä tällaisia valmisteita riittävän kauan.

Jos potilas saa pitkäkestoista kortikosteroidihoitoa, näiden lääkkeiden annosta on pienennettävä niin paljon kuin mahdollista, mutta kuitenkin niin, että annos on kliinisesti turvallinen ja asianmukainen; prednisonin tai vastaavan suositeltu annos on ≤ 1 mg/kg/vrk. Ebvallo-valmistetta ei ole arvioitu potilailla, jotka saavat kortikosteroideja (prednisoni tai vastaava) annoksella > 1 mg/kg/vrk.

Kliinisissä tutkimuksissa potilaat saivat siklosporiinia, takrolimuusia, sirolimuusia ja muita immunosuppressantteja pienimmällä annoksella, jota pidettiin kliinisesti turvallisena ja asianmukaisena.

CD20-vasta-aineet

In vitro -tutkimusten tulokset osoittivat, että tabelekleuseeli ei ilmennä CD20:tä, joten CD20-vasta-ainehoidojen ei odoteta vaikuttavan tabelekleuseelin toimintaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole saatavilla tietoja tablekleuseelin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläimillä ei ole tehty tablekleuseelia koskevia lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksia. Ei tiedetä, voiko tablekleuseeli siirtyä sikiöön tai vahingoittaa sikiötä, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Ebvallo-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä. Raskaana oleville naisille on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä.

Ei ole riittävästi tietoja altistuksesta, jotta voitaisiin antaa suositus ehkäisyn kestosta Ebvallo-hoidon jälkeen.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö tablekleuseeli ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imettäville naisille on kerrottava imeväiseen mahdollisesti kohdistuvista riskeistä. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko tablekleuseelihoito/pidättäydytäänkö tablekleuseelihoidosta ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Tablekleuseelin vaikutuksesta hedelmällisyyteen ei ole tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ebvallo-valmisteella on vähäinen vaikutus (esim. huimaus, väsymys; ks. kohta 4.8) ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät haittavaikutukset olivat kuume (31,1 %), ripuli (26,2 %), väsymys (23,3 %), pahoinvointi (18,4 %), anemia (16,5 %), ruokahalun heikkeneminen (15,5 %), hyponatremia (15,5 %), vatsakipu (14,6 %), neutrofiilimäärän väheneminen (14,6 %), veren valkosolun määrän väheneminen (14,6 %), ASAT-arvon suureneminen (13,6 %), ummetus (12,6 %), ALAT-arvon suureneminen (11,7 %), veren AFOS-arvon suureneminen (11,7 %), hypoksia (11,7 %), nestehukka (10,7 %), hypotensio (10,7 %), nenän tukkoisuus (10,7 %) ja ihottuma (10,7 %). Vakavimmat haittavaikutukset olivat tumour flare -reaktio (1 %) ja käänneishyljintä (4,9 %).

Haittavaikutustaulukko

Turvallisuustietokanta sisältää tiedot yhteensä 340 potilaasta, jotka ovat osallistuneet kliinisiin tutkimuksiin (EBV⁺ PTLD:tä ja muita EBV:hen liittyviä tauteja sairastaneet potilaat), tai saaneet hoitoa laajennetun saatavuuden protokollan tai erityislupakäyttöä koskevien pyyntöjen perusteella. Haittavaikutusten yleisyydet laskettiin 103:lta ALLELE-tutkimuksen ja EBV-CTL-201-tutkimuksen potilaalta huomioiden kaikki tapahtumat (vakavat ja ei-vakavat). Muutoin kliinisessä kehitysohjelmassa huomioitiin vain vakavat tapahtumat. Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset esitetään taulukossa 2. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Yleisyydet ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 2: Eballo-hoidon yhteydessä todetut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
Infektiot	Ylähengitystieinfektio Ihon infektiot	Yleinen Yleinen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyppit)	Kasvaimen kipu Tumour flare -reaktio	Yleinen Yleinen
Veri ja imukudos	Anemia Kuumeinen neutropenia	Hyvin yleinen Yleinen
Immuunijärjestelmä	Käänteishyljintä ^a	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikkeneminen Hyponatremia Nestehukka Hypomagnesemia Hypokalemia Hypokalsemia	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
Psyykkiset häiriöt	Sekavuus Delirium Desorientaatio	Yleinen Yleinen Yleinen
Hermosto	Huimaus Päänsärky Tajunnan heikkeneminen Uneliaisuus Perifeerinen sensorinen neuropatia	Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
Sydän	Takykardia	Yleinen
Verisuonisto	Hypotensio Kuumat aallot Syanoosi	Hyvin yleinen Yleinen Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hypoksia Nenän tukkoisuus Hengityksen vinkuminen Pneumoniitti Ylähengitysteiden yskäoireyhtymä Keuhkoverenvuoto	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Pahoinvointi Vatsakipu ^b Ummetus Koliitti Vatsan pullotus Ilmavaivat Ulostushäiriö	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma ^c Kutina Ihon haavaumat Ihon hypopigmentaatio	Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihashyökkäys Nivelkipu Selkäkipu Lihaskipu Niveltulehdus Niveljäykkyys Pehmytkudosnekroosi	Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume Väsymys Vilunväristykset Rintakipu ^d Kipu Paikallinen turvotus Yleiskunnon heikkeneminen	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
Tutkimukset	Neutrofiilimäärän väheneminen Valkosolunmäärän väheneminen	Hyvin yleinen Hyvin yleinen

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Yleisyys
	ASAT-arvon suureneminen ALAT-arvon suureneminen AFOS-arvon suureneminen Lymfosyyttimäärän väheneminen Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen Veren laktaattidehydrogenaasiarvon suureneminen Trombosyyttimäärän väheneminen Veren fibrinogeeniarvon pieneneminen	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Hyvin yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen Yleinen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Toimenpiteen jälkeinen turvotus	Yleinen

^a Käänteishyljintä sisältää käänteishyljinnän maha-suolikanavassa, käänteishyljinnän maksassa ja makulopapulaarisen ihottuman (käänteishyljintä iholla)

^b Vatsakipu sisältää vatsakivun, epämukavan tunteen vatsassa ja alavatsakivun.

^c Ihottuma sisältää ihottuman, punoittavan ihottuman, makulopapulaarisen ihottuman ja pustulaarisen ihottuman.

^d Rintakipu sisältää tuki- ja liikuntaelimestöperäisen rintakivun ja ei-sydänperäisen rintakivun.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Tumour flare -reaktio

Tumour flare -reaktio ilmoitettiin yhdellä potilaalla (1 %). Kyseessä oli asteen 3 tapahtuma, josta potilas toipui. Reaktio alkoi antopäivänä ja kesti 60 vrk.

Käänteishyljintä

Käänteishyljintää ilmoitettiin viidellä potilaalla (4,9 %). Kahdella potilaalla (40 %) oli asteen 1, yhdellä potilaalla (20 %) asteen 2, yhdellä potilaalla (20 %) asteen 3 ja yhdellä potilaalla (20 %) asteen 4 tapahtuma. Kuolemaan johtaneita tapahtumia ei ilmoitettu. Neljä potilasta (80 %) toipui käänteishyljinnästä. Mediaaniaika alkamiseen oli 42 vrk (vaihteluväli 8–44 vrk). Mediaanikesto oli 35 vrk (vaihteluväli 7–133 vrk).

Immunogeenisuus

Ebvallo-hoitoon voi liittyä immunogeenisuutta. Toistaiseksi saatavilla ei ole viitteitä siitä, että Ebvallo-hoitoon mahdollisesti liittyvä immunogeenisuus vaikuttaisi tehoon tai turvallisuuteen.

Pediatriiset potilaat

Valmisteen käytöstä pediatriisilla potilailla on rajallisesti tietoa (ks. kohta 5.1). Kahdeksan potilasta oli iältään $\geq 2 - < 6$ vuotta, 16 potilasta $\geq 6 - < 12$ vuotta ja 17 potilasta $\geq 12 - < 18$ vuotta.

Haittavaikutusten yleisyys, tyyppi ja vaikeusaste olivat lapsilla samanlaisia kuin aikuisilla.

ALAT-arvon suurenemista, ASAT-arvon suurenemista ja osteomyeliittiä ilmoitettiin vakavina haittavaikutuksina vain pediatriisilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Saatavilla ei ole tietoa Ebvallo-valmisteen yliannostuksista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: ei vielä määritelty, ATC-koodi: ei vielä määritelty

Vaikutusmekanismi

Ebvallo on HLA-restriktioon perustuva allogeeninen, EBV-spesifinen T-soluimmunoterapia, joka kohdistuu EBV:llä infektoituneisiin soluihin ja eliminoi niitä. Ebvallo-valmisteen vaikutusmekanismi vastaa niiden luovuttajien verenkierrassa olevien endogeenisten T-solujen toimintaa, joilta lääkevalmiste on peräisin. Ebvallo-valmisteen jokaisen kloonipopulaation T-solureseptori tunnistaa kohdesolun pinnalla olevan EBV-peptidin ja spesifisen HLA-molekyylin (HLA-restriktiassa käytetyn alleelin) muodostaman kompleksin ja mahdollistaa lääkevalmisteen sytotoksisen vaikutuksen EBV-infektioituneita soluja vastaan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Useissa kliinisissä tutkimuksissa systeemiset sytokiinipitoisuudet (IL-1 β , IL-2, IL-6 ja TNF α) eivät muuttuneet merkittävästi lähtötilanteesta Ebvallo-valmisteen annon jälkeen.

Kliininen teho ja turvallisuus

ALLELE on meneillään oleva, avoin, yksiryhmäinen, vaiheen 3 monikeskustutkimus 43:lla aikuisella ja pediatriisella potilaalla, joilla on kiinteän elimen siirron tai veren kantasolusiirron jälkeinen EBV⁺ PTLD aiemman hoidon epäonnistuttua. Potilaat jaettiin ennalta määriteltyihin kohortteihin siirron tyyppin ja aiemman EBV⁺ PTLD -hoidon epäonnistumisen perusteella. SOT (solid organ transplant) -kohortti (29 potilasta) koostui kiinteän elinsiirteen saaneista potilaista, joilla rituksimabimonoterapia oli epäonnistunut (13 potilasta), ja kiinteän elinsiirteen saaneista potilaista, joilla rituksimabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmä oli epäonnistunut (SOT R+C, 16 potilasta). HCT (haematopoietic cell transplant) -kohortti (14 potilasta) koostui veren kantasolusiirteen saaneista potilaista, joilla rituksimabihoito oli epäonnistunut. Tutkimukseen otetuilla potilailla oli anamneesissa veren kantasolusiirto tai kiinteän elimen siirto (munuainen, maksa, sydän, keuhko, haima, ohutsuoli tai näiden yhdistelmä), biopsialla todennettu EBV⁺ PTLD ja radiologisesti mitattavissa oleva tauti, sekä EBV⁺ PTLD:n hoitoon annetun rituksimabimonoterapian tai rituksimabin ja minkä tahansa samanaikaisen tai rituksimabin jälkeisen solunsalpaajahoidon epäonnistuminen. Yleisin solunsalpaajayhdistelmä oli syklofosfamidi, doksorubiinihydrokloridi, vinkristiinisulfaatti ja prednisoni. Tutkimukseen ei otettu mukaan potilaita, joilla oli asteen ≥ 2 käänteisyljintä, aktiivinen keskushermoston PTLD, Burkittin lymfooma, tavanomainen Hodgkin-lymfooma tai mikä tahansa T-solulymfooma. Potilaat saivat tavanomaista profylaktista viruslääkehoitoa, kunnes viimeisestä Ebvallo-annoksesta oli kulunut 30 vrk. Taulukossa 3 esitetään yhteenveto SOT R+C- ja HCT-kohorttien tutkittavien demografisista ja lähtötilanteen tiedoista.

Taulukko 3: ALLELE-tutkimuksen SOT R+C- ja HCT-kohorttien demografisten ja lähtötilanteen tietojen yhteenveto

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^{a,b} Rituksimabin ja solunsalpaajahoidon jälkeen (N = 16)	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a Rituksimabin jälkeen (N = 14)
Ikä		
Iän mediaani	39,2	51,9
(min, max)	(16,7, 81,5)	(3,2, 73,2)
Miehiä, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
ECOG-pistemäärä (ikä ≥ 16)^c		
Potilaita ikäryhmässä	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Puuttuu	1 (6,3)	0
Lansky-pistemäärä (ikä < 16)^c		

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^{a,b}	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Rituksimabin ja solunsalpaajahoidon jälkeen (N = 16)	Rituksimabin jälkeen (N = 14)
Potilaita ikäryhmässä	0	1
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
LDH-arvon suureneminen (ikä ≥ 16), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
PTLD:n suhteen korjattu prognostinen indeksi^d (ikä ≥ 16), n (%)		
Pieni riski	1 (6,3)	1 (7,7)
Kohtalainen riski	6 (37,5)	6 (46,2)
Suuri riski	8 (50,0)	6 (46,2)
Ei tiedossa	1 (6,3)	0
PTLD:n morfologia/histologia, n (%)		
DLBCL	10 (62,5)	10 (71,4)
Muu ^e	4 (25,0)	3 (21,4)
Plasmablastinen lymfooma	2 (12,5)	1 (7,1)
Ekstranodaalinen tauti	13 (81,3)	9 (64,3)
Aiemmat hoidot		
Aiempien systeemisten hoitojen mediaanimäärä (min, max)	2,0 (1, 5)	1,0 (1, 4)
Rituksimabimonoterapia, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Ensilinjan rituksimabimonoterapia, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Solunsalpaajaa sisältävä hoito-ohjelma ^f , n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DLBCL = diffuusi suurisoluihin B-solulymfooma; EBV⁺ PTLD = Epstein–Barr-viruspositiivinen transplantaation jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HCT = veren kantasolusiirto; LDH = laktaattidehydrogenaasi; max = maksimi; min = minimi; SOT = kiinteän elimen siirto; SOT R+C = kiinteän elinsiirteen saaneet potilaat, joilla rituksimabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmä oli epäonnistunut

^a Potilaat saivat vähintään yhden Ebvallo-annoksen.

^b Elinsiirtotyyppejä olivat munuaisen, sydämen, maksan, keuhkon, haiman ja suolen siirto sekä multiviskeraalinen siirto.

^c ECOG- ja Lansky-pisteiden osuudet perustuivat potilaiden määrään kussakin ikäryhmässä.

^d PTLD-potilaiden tautiriskiä arvioitiin lähtötilanteessa PTLD:n mukaan korjatulla prognostisella indeksillä (perusteina ikä, ECOG-pistemäärä ja seerumin LDH-arvo).

^e Morfologialtaan epäselvät DLBCL-tapaukset ja plasmablastiset lymfoomat luokiteltiin kategoriaan ”muu” ja ne olivat yhdenmukaisia PTLD:n kanssa.

^f Solunsalpaajahoidon-ohjelmaan voitiin yhdistää myös rituksimabi tai muu immunoterapia.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli objektiivinen vasteprosentti (ORR), jota arvioi riippumaton onkologista vastetta arvioiva toimikunta (IORA) muokatuin Lugano-luokittelukriteerein, joissa luokiteltiin lymfooman vaste immunomodulanttihoitolle (lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria, LYRIC). ORR saavutettiin Ebvallo-valmisteen annon jälkeen enintään kahdella erilaisella HLA-restriktiolla (yksi restriktion vaihto). Kullekin potilaalle valittiin Ebvallo-erä saatavilla olevasta tuotevalikoimasta asianmukaisen HLA-restriktion perusteella. Hoitosuunnitelmaan kuului Ebvallo-valmisteen anto injektiona laskimoon annoksella 2×10^6 elinkykyistä T-solua/kg päivinä 1, 8 ja 15, tämän jälkeinen seuranta päivään 35 saakka ja seurannan aikainen vasteen arviointi noin päivän 28 kohdalla. Ebvallo-hoitojaksojen määrä päätettiin hoitovasteen perusteella, kuten taulukossa 1 kuvataan (ks. kohta 4.2). 17 potilaalle (39,5 %) oli vaihdettava toisenlaisella HLA-restriktiolla saatu Ebvallo-erä (restriktion vaihto). Näistä 17 potilaasta 15:lle tehtiin yksi restriktion vaihto, 2:lle kaksi restriktion vaihtoa, ja 5 potilasta (29,4 %) saavutti ensimmäisen vasteen ensimmäisen restriktion vaihdon jälkeen. Taulukossa 4 esitetään SOT R+C- ja HCT-kohorttien tehotulosten yhteenvedo.

Taulukko 4: ALLELE-tutkimuksen SOT R+C- ja HCT-kohorttien tehotulosten yhteenvedo

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^a	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Rituksimabin ja solunsalpaajahoidon jälkeen (N = 16)	Rituksimabin jälkeen (N = 14)
Objektiivinen vasteprosentti^{b,c}, n (%)	9 (56,3)	7 (50,0)
95 % lv	29,9, 80,2	23,0, 77,0
Paras kokonaisvaste^c, n (%)		

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^a	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Rituksimabin ja solunsalpaajahoidon jälkeen (N = 16)	Rituksimabin jälkeen (N = 14)
Täydellinen vaste	5 (31,3)	6 (42,9)
Osittainen vaste	4 (25,0)	1 (7,1)
Vakaa tauti	0	3 (21,4)
Etenevä tauti	4 (25,0)	2 (14,3)
Ei arvioitavissa	3 (18,8)	2 (14,3)
Vasteen saavuttamiseen kulunut aika^c (ensimmäinen täydellinen tai osittainen vaste)		
Vasteen saavuttamiseen kuluneen ajan mediaani (min, max), kk	1,1 (0,7, 4,1)	1,0 (1,0, 4,7)
Vasteen kesto^c		
Vasteen seurannan mediaani (min, max), kk	2,3 (0,8, 15,2)	15,9 (1,3, 23,3)
Vasteen keston mediaani, kk (95 % lv)	15,2 (0,8, 15,2)	23,0 (15,9, NE)
Potilaat, joilla pitkäkestoinen vaste (vasteen kesto > 6 kk), n	4	6
Täydellisen vasteen mediaanikesto, kk (95 % lv)	14,1 (6,8, NE)	23,0 (15,9, NE)

Lv = luottamusväli; EBV⁺ PTLD = Epstein–Barr-viruspositiivinen transplantaation jälkeinen lymfoproliferatiivinen sairaus; HCT = veren kantasolusiirto; KM = Kaplan–Meier; max = maksimi; min = minimi; NE = ei arvioitavissa; SOT = kiinteän elimen siirto; SOT R+C = kiinteän elinsiirteen saaneet potilaat, joilla rituksimabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmä oli epäonnistunut

^a Potilaat saivat vähintään yhden Ebvallo-annoksen.

^b Objekttiivinen vasteprosentti kuvasi sellaisten potilaiden osuutta, jotka saavuttivat vasteen (täydellinen tai osittainen vaste).

^c Vasteen arvioi riippumaton onkologista vastetta arvioinut toimikunta (IORA).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Rajallisten tietojen perusteella vähintään 65-vuotiaiden potilaiden ja nuorempien potilaiden välillä ei havaittu kokonaiseroja valmisteen tehossa. 17 potilasta oli iältään $\geq 65 - < 75$ vuotta ja 3 potilasta $\geq 75 - < 85$ vuotta. Yksikään potilas ei ollut iältään ≥ 85 vuotta.

Pediatriset potilaat

Vähintään 2 vuotta täyttäneet EBV⁺ PTLD:tä sairastavat pediatriset potilaat saivat Ebvallo-valmistetta. 8 potilasta oli iältään $\geq 2 - < 6$ vuotta, 16 potilasta $\geq 6 - < 12$ vuotta ja 17 potilasta $\geq 12 - < 18$ vuotta. Rajallisten tietojen perusteella pediatrien potilaiden teho- ja turvallisuustulokset olivat yhdenmukaisia aikuisilla saatujen tulosten kanssa.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Ebvallo-valmisteen käytöstä Epstein–Barrin virukseen liittyvän transplantaation jälkeisen lymfoproliferatiivisen sairauden hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteen ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Ebvallo-valmistetta annettaessa verenkierron EBV:hen kohdistuvien sytotoksisten T-lymfosyyttien määrän suureneman mediaani oli 1,33-kertainen verrattaessa lähtötilannetta T-lymfosyyttien suurimpaan määrään. Hoitovasteen saavuttaneilla suureneman mediaani oli 1,74-kertainen, ja niillä, joilla vastetta ei saavutettu, sytotoksisten T-lymfosyyttien määrän mediaani laski 0,67-kertaiseksi. Määrän lisääntymisen ajoitus vaihtelee laajasti potilaiden välillä, mutta sen huipun on kuitenkin osoitettu korreloivan Ebvallo-hoidolla saavutetun vasteen kanssa.

Ebvallo on *ex vivo* -monistettu T-soluvalmiste, jota ei ole geenimuokattu. Sen seurauksena valmisteen luonne ja käyttötarkoitukset ovat sellaisia, että konventionaaliset tutkimukset liittyen esimerkiksi imeytymiseen, jakautumiseen, metaboliaan ja eliminaatioon eivät ole oleellisia.

Erityisryhmät

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Tabelekleuseelin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Munuaisten tai maksan vajaatoiminnan vaikutusta tabletleuseelin farmakokinetiikkaan pidetään kuitenkin erittäin epätodennäköisenä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Ebvallo sisältää ihmisen T-soluja, joita ei ole geenimuokattu; siksi *in vitro* -määrityksillä ja *ex vivo*- tai *in vivo* -malleilla tehdyillä tutkimuksilla ei voida tarkasti arvioida ja ennustaa valmisteen toksikologisia ominaisuuksia ihmisillä. Tämän vuoksi Ebvallo-valmistetta ei ole tutkittu konventionaalisilla toksisuus-, karsinogeenisuus-, genotoksisuus-, mutageenisuus- tai lisääntymistoksisuustutkimuksilla.

Immuunivajeisten eläinten EBV+ PTLD -malleilla tehdyissä kokeissa ei tullut esiin selkeitä merkkejä toksisuudesta (esim. tehon menetys tai painon lasku) Ebvallo-valmisteen kerta-annoksella.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dimetyylisulfoksidi
Ihmisen seerumialbumiini
Fosfaattipuskuroitu suolaliuos

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto-aika

4 vuotta säilytettynä nestetyypin kaasufaasissa ≤ -150 °C. Lääkevalmisteen erän valmistuspäivämäärä (MFD) mainitaan injektio-pullossa. Viimeinen käyttöpäivämäärä mainitaan erätiedoissa ja kotelossa.

Lääkevalmiste on sulatettava ja laimennettava 1 tunnin kuluessa sulatuksen aloituksesta. Anto on saatettava loppuun 3 tunnin kuluessa sulatuksen aloituksesta (ks. kohta 6.6).

Säilytä sulatuksen ja laimennuksen jälkeen 15 °C – 25 °C. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä uudelleen. Ei saa säteilyttää.

6.4 Säilytys

Ebvallo-kotelo on säilytettävä nestetyypin kaasufaasissa ≤ -150 °C käyttöönvalmistukseen saakka. Nestetyypin kaasusäiliössä voidaan ylläpitää sopivaa lämpötilaa säiliön sinetöinnistä alkaen annoksen antamiseen saakka. Lämpötilaa on seurattava säännöllisesti. Kolme enintään -80 °C:n lämpötilapoikkeamaa sallitaan.

Sulatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ebvallo toimitetaan 2 ml:n injektiopullossa, jossa on syklo-olefiini-kopolymeeritulppa ja termoplastinen elastomeerisuljin ja joka sisältää 1 ml:n antotilavuuden soludispersiota.

Kotelon sisältämä injektiopullomäärä (1–6 injektiopulloa) vaihtelee tarvittavan potilaskohtaisen annoksen mukaan.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Varotoimet ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa

Tämä lääkevalmiste sisältää ihmisen verisoluja. Ebvallo-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käsineiden ja suojalasienv käyttö) mahdollisten infektioautien tarttumisen välttämiseksi.

Valmistelut ennen lääkevalmisteen antoa

Potilaan henkilöllisyyden on vastattava Ebvallo-valmisteen mukana tulevissa erätiedoissa ja kotelossa mainittuja potilastunnisteita (PFPIN ja toimipaikan potilastunniste). Valmisteen ja potilaan vastaavuus on vahvistettava vertaamalla erätietoja 1) kotelon tietoihin (samat PFPIN- ja FDP-numerot) ja 2) injektiopullon etiketin tietoihin (samat eränumerot ja luovuttajan tunnistet). Älä valmistele tai anna Ebvallo-valmistetta, jos potilaan henkilöllisyyttä ja valmisteen ja potilaan vastaavuutta ei voida vahvistaa. Varmista ennen sulatusta, että tarvittavat annoslaskelmat on tehty (ks. kohta 4.2), kaikki annoksen valmisteluun tarvittava materiaali on saatavilla ja potilas on paikalla ja arvioitu kliinisesti.

Annoksen valmisteluun tarvittava materiaali

- Steriilit ruiskut:
 - Annosteluruisku (valitse ruiskun koko siten, että ruiskuun mahtuu tarvittava tilavuus laimenninta [ks. *Laimentimen valmistelu*] ja soludispersiota)
 - Vetoruisku (valitse ruiskun koko siten, että tilavuuden mittaaminen on helppoa ja ruiskuun mahtuu tarvittava laskennallinen tilavuus soludispersiota (ks. kohta 4.2).
- Laimennin (steriili, pyrogeeniton, eri elektrolyyttejä sisältävä injektioneeste, liuos, tyyppi 1, pH 7,4)
- Aseptiset laitteet valmisteen siirtoon (18 G:n neuloja, joissa ei ole suodatinta, Luer Lock -liitin, Luer Lock -korkki).

Laimentimen valmistelu

- Valitse tarvittava tilavuus laimenninta (30 ml, jos potilas painaa ≤ 40 kg; 50 ml, jos potilas painaa > 40 kg).
- Vedä tarvittava tilavuus laimenninta aseptisesti annosteluruiskuun.

Sulatus

- Ebvallo-valmisteen sulatus voidaan aloittaa, kun potilas on paikalla ja arvioitu kliinisesti.
- Poista kotelo nestetyypen kaasufaasista lämpötilasta ≤ -150 °C.
- Jäätynyt injektiopullo / jäätyneet injektiopullot on asetettava sulatuksen ajaksi steriiliin pussiin kontaminaation ehkäisemiseksi ja sulatettava pystyasennossa 37 °C vesihauteessa tai kuivassa sulatuskammiossa.
- Kirjaa sulatuksen aloitusaika ylös. Lääkevalmisteen sulaessa pyörittele injektiopullo(j)a varoen, kunnes lääkevalmiste on silmämääräisesti tarkasteltuna sulanut täysin (noin 2,5–15 minuutissa). Valmiste on poistettava sulatuslaitteesta heti sulatuksen päättyttyä.
- Annos on valmisteltava 1 tunnin kuluessa sulatuksen aloituksesta.
- Sulatettu tai käyttökuntoon saatettu valmiste ei saa jäätä uudelleen. Ei saa säteilyttää.

Laimennus ja annoksen valmistelu

- Kallista injektiopullo(j)a varoen, kunnes soludispersio on sekoittunut.

- Vedä injektiopullo(i)sta aseptisesti vetoruiskuun tarvittava tilavuus soludispersiota käyttämällä 18 G:n neulaa, jossa ei ole suodatinta (ks. kohta 4.2).
- Siirrä soludispersio aseptisesti vetoruiskusta annosteluruiskuun (joka täytettiin aiemmin laimentimella). Varmista, että koko vetoruiskun sisältö siirtyy annosteluruiskuun.
- Tutki annosteluruiskussa olevaa laimennettua Ebvallo-valmistetta: soludispersio tulee olla läpikuultavaa ja sameaa. Jos seassa näkyy kokkareita, jatka liuoksen sekoittamista varoen. Pienet solumateriaalikokkareet yleensä rikkoutuvat, kun liuosta sekoitetaan varoen manuaalisesti.
- Säilytä Ebvallo annoksen valmistelun ja annon aikana 15 °C – 25 °C. Annos on valmistettava 1 tunnin kuluessa sulatuksen aloituksesta. Annos on annettava kokonaan 3 tunnin kuluessa sulatuksen aloituksesta.

Vahingossa tapahtuvan altistuksen sattuessa toteutettavat toimenpiteet

Vahingossa tapahtuvan altistuksen sattuessa on noudatettava ihmisperäistä materiaalia koskevia paikallisia käsittelyohjeita, joihin voi kuulua kontaminoituneen ihon peseminen ja kontaminoituneiden vaatteiden riisuminen. Työskentelytasot ja materiaalit, jotka ovat saattaneet olla kosketuksissa Ebvallo-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Varotoimet lääkevalmisteen hävittämistä varten

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaali, joka on ollut kosketuksissa Ebvallo-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä ja hävitettävä tartuntavaarallisena jätteenä ihmisperäistä materiaalia koskevien paikallisten käsittelyohjeiden mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1700/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. joulukuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltijan on päivitettävä tabelleuseelin tehoa ja turvallisuutta koskevat tiedot uusien tietojen perusteella vuosittain tabelleuseelin tehon ja turvallisuuden riittävän seurannan varmistamiseksi EBV ⁺ PTLD -potilaiden hoidossa.	Vuosittain (uudelleen-arvioinnin yhteydessä)
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS): myyntiluvan myöntämisen jälkeinen havainnoiva turvallisuustutkimus, jossa arvioidaan tabelleuseelin turvallisuutta ja vaikuttavuutta EBV ⁺ PTLD -potilailla tosielämän olosuhteissa Euroopassa.	Tutkimus-suunnitelman toimittaminen: 3 kuukauden kuluessa myyntiluvasta Tutkimus-raportit: vuosittain (vuosittaisen uudelleen-arvioinnin yhteydessä)
Lisätiedon saamiseksi tabelleuseelin pitkäaikaistehosta ja -turvallisuudesta EBV ⁺ PTLD -potilailla myyntiluvan haltijan on toimitettava lopulliset tulokset meneillään olevasta ATA129-EBV-302-tutkimuksesta: avoin vaiheen 3 monikeskustutkimus, jossa arvioidaan tabelleuseelia transplantaation jälkeisen Epstein–Barrin virukseen liittyvän lymfoproliferatiivisen sairauden hoidossa kiinteän elinsiirteen tai allogeenisen veren kantasolusiirteen saaneilla tutkittavilla rituksimabihoidon tai rituksimabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoidon epäonnistumisen jälkeen.	Väli-raportit: vuosittaisen uudelleen-arvioinnin yhteydessä Lopullinen kliininen tutkimus-raportti: joulukuu 2027

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ solua/ml injektioneste, dispersio
tabelekleuseeli (EBV-spesifiset elinkykyiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Allogeeninen Epstein–Barrin virukselle (EBV) spesifinen T-soluimmunoterapia. Yksi injektiopullo sisältää 1 ml:n antotilavuuden pitoisuudella $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ elinkykyistä T-solua/ml (injektioneste, dispersio).
Tämä valmiste sisältää ihmisperäisiä soluja.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dimetyylisulfoksidi, ihmisen seerumialbumiini, fosfaattipuskuroitu suolaliuos. Lue lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, dispersio

Kotelo sisältää kerta-annoksen (1–6 injektiopulloa) tarvittavan potilaskohtaisen annoksen mukaan. Yksi injektiopullo sisältää 1 ml:n antotilavuuden.
Potilaan annoksen laskeminen, ks. valmisteen todellinen pitoisuus ja erätiedot.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Älä sulata injektiopullo(j)a, ennen kuin potilas on paikalla ja valmiina lääkkeenantoon.

Varmista ennen sulatusta seuraavat asiat:

1. Potilastunnisteet sekä valmisteen ja potilaan vastaavuus on tarkistettu.
2. Annoslaskut on suoritettu.
3. Tarvittava materiaali on saatavilla.
4. Potilas on valmiina lääkkeenantoon.

Laimennettuna laskimoon.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jäätyneenä nestetyypen kaasufaasissa ≤ -150 °C käyttöönvalmistukseen saakka. Ei saa jäätyä uudelleen.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä valmiste sisältää ihmisperäisiä verisoluja. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia koskevien paikallisten jätteenkäsittelyohjeiden mukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1700/001

13. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

PFPIN:
Toimipaikan potilastunniste:
Eränumero:
FDP-numero:
Injektiopullojen määrä:
Todellinen pitoisuus: $X.X \times 10^7$ elinkykyistä T-solua/ml
Luovuttajan tunniste:

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

Ei oleellinen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

Ei oleellinen.

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ solua/ml injektioneste, dispersio
tabelekleuseeli (EBV-spesifiset elinkykyiset T-solut)
i.v.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT

Erä ATXXXXX
Luovuttajan tunniste XXXX-XXXX-X

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

MFD
allogeeninen

POTILASKOHTAISEN LÄHETYKSEN ERÄTIEDOISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ solua/ml injektioneste, dispersio
tabelekleuseeli (EBV-spesifiset elinkykyiset T-solut)

2. VAIKUTTAVA AINE

Allogeeninen Epstein–Barrin virukselle (EBV) spesifinen T-soluimmunoterapia. Yksi injektiopullo sisältää 1 ml:n antotilavuuden pitoisuudella $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ elinkykyistä T-solua/ml (injektioneste, dispersio).

Tämä valmiste sisältää ihmisperäisiä soluja.

Potilaan annos on laskettava käyttäen jäljempänä mainittua todellista pitoisuutta.

3. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ JA LÄÄKEVALMISTEEN ANNOS

POTILAAN ANNOKSEN LASKEMINEN

Käytettävän laimentimen tilavuus (ml) _____

Potilaan paino (kg) _____

× tavoiteannos (2×10^6 elinkykyistä T-solua/kg) =

Potilaalle annettava elinkykyisten T-solujen määrä _____

÷

Todellinen pitoisuus (elinkykyisiä T-soluja/ml) _____

=

Vaadittava sulatetun soludispersion tilavuus (ml) _____

4. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Älä sulata injektiopullo(j)a, ennen kuin potilas on paikalla ja valmiina lääkkeenantoon.

Varmista ennen sulatusta seuraavat asiat:

1. Potilastunnisteet sekä valmisteen ja potilaan vastaavuus on tarkistettu.
 2. Annoslaskut on suoritettu.
 3. Tarvittava materiaali on saatavilla.
 4. Potilas on valmiina lääkkeenantoon.
- Laimennettuna laskimoon.

5. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Säilytä tämä dokumentti ja ota se esiin Ebvallo-valmisteen käyttöönvalmistusta varten.

6. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jäätyneenä nestetyypen kaasufaasissa ≤ -150 °C käyttöönvalmistukseen saakka. Ei saa jäätyä uudelleen.

Kuljetus- ja rahtipalveluiden tarjoajat valvovat kuljetuksen turvallisuutta ja tuotteen laatua kuljetuksen aikana. Annosta valmisteltaessa on varmistettava lääkevalmisteen säilytys lämpötilassa ≤ -150 °C. Lisäksi valmisteen ja potilaan vastaavuus on vahvistettava vertaamalla tämän dokumentin tietoja 1) kotelon tietoihin (samat PFPIN- ja FDP-numerot) ja 2) injektiopullon etiketin tietoihin (samat eränumerot ja luovuttajan tunnisteet).

7. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ JA MUUTA ERÄKOHTAISTA TIETOA

TIETOA TOIMITETUSTA ERÄSTÄ

Tämä lähetys sisältää seuraavan valmistetun erän:

Eränumero		
Luovuttajan tunniste		
Finished Drug Product (FDP) -numero		
Injektiopullojen määrä		
Todellinen pitoisuus (elinkykyisiä T-soluja/ml)		
Viimeinen käyttöpäivämäärä		
Luovuttajan / luovutettujen solujen sytomegalovirusmarkkerit	IgM-vasta-aineet	
	IgG-vasta-aineet	
	Nukleiinihappotestaus (NAT)	

TUOTE-ERÄN HLA-PROFIILI (restriktiot **lihavoituna punaisella**)

HLA	ALLEELI 1	ALLEELI 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

8. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Tämä valmiste sisältää ihmisperäisiä verisoluja. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä ihmisperäistä materiaalia koskevien paikallisten jätteenkäsittelyohjeiden mukaisesti.

9. LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT

POTILAAN TIEDOT

Pierre Fabre Patient Identification Number (PFPI) - numero	
Toimipaikan potilastunniste	
Potilaan paino (kg)	
SEC	

10. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Ranska

11. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1700/001

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ solua/ml injektioneste, dispersio
tabelekleuseeli (EBV-spesifiset elinkykyiset T-solut)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ebvallo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Ebvallo-valmistetta
3. Miten Ebvallo-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ebvallo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ebvallo on ja mihin sitä käytetään

Ebvallo-valmisteen vaikuttava aine on tabelekleuseeli.

Tabelekleuseeli on allogeeninen T-soluimmunoterapialääke. Allogeeninen immunoterapialääke tarkoittaa, että lääkkeen valmistuksessa käytetyt verisolut ovat peräisin ihmisluovuttajilta, jotka eivät ole sukua hoidettavalle potilaalle. Ebvallo valmistetaan laboratoriossa T-soluista (eräs veren valkosolutyyppe), jotka on saatu Epstein–Barrin virukselle vastustuskykyiseltä terveeltä luovuttajalta. Solut valitaan yksilöllisesti niin, että ne sopivat Ebvallo-valmistetta saavalle potilaalle. Ebvallo annetaan injektiona laskimoon.

Ebvallo on tarkoitettu harvinaisen syövän, Epstein–Barrin virus (EBV) -positiivisen transplantaation (siirron) jälkeisen lymfoproliferatiivisen sairauden (EBV⁺ PTLN), hoitoon aikuisille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille ja nuorille. Osalle tämä sairaus kehittyy vasta kuukausien tai vuosien kuluttua siirrosta. Ennen Ebvallo-valmisteen saamista potilas on saanut tähän sairauteen muuta hoitoa, kuten monoklonaalisia vasta-aineita tai solunsalpaajahoitoa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Ebvallo-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Ebvallo-valmistetta

- jos olet allerginen tabelekleuseelille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos epäilet olevasi allerginen, kysy neuvoa lääkäriltä.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin saat Ebvallo-valmistetta:

- jos sinulle on tehty kiinteän elimen siirto tai luuydinsiirto, jotta lääkäri voi seurata sinua hyljinnän oireiden ja löydösten varalta
- jos olet täyttänyt 65 vuotta, jotta lääkäri voi seurata sinua vakavien haittavaikutusten varalta. Iäkkäiden potilaiden on noudatettava varovaisuutta Ebvallo-valmisteen käytössä.

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa saatuasi Ebvallo-valmistetta:

- jos sinulle kehittyy tumour flare -reaktion (syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen) oireita tai löydöksiä. Kasvaimen sijainnista riippuen Ebvallo voi aiheuttaa tumour flare -reaktioksi kutsutun haittavaikutuksen. Kasvaimessa tai suurentuneissa imusolmukkeissa voi esiintyä äkillistä kipua tai ne voivat suurentua, mikä voi aiheuttaa ongelmia viereisissä elimissä. Tämä reaktio ilmaantuu yleensä muutaman päivän kuluessa Ebvallo-valmisteen annosta. Lääkäri seuraa sinua muutamien ensimmäisten annosten jälkeen nähdäkseen, suurenevatko kasvain ja imusolmukkeet ongelmallisen paljon. Lääkäri voi antaa sinulle muita lääkkeitä tumour flare -reaktion hoitoon tai ehkäisyyn.
- jos sinulle kehittyy käänteishyljinnän oireita tai löydöksiä. Oireita ovat esimerkiksi ihottuma, veren maksaentsyymien poikkeavuudet, ihon keltaisuus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja veriset ulosteet.
- jos sinulla esiintyy vakavan immuunireaktion, sytokiinioireyhtymän, oireita tai löydöksiä, kuten kuumetta, vilunväristyksiä, matalaa verenpainetta tai hengenahdistusta.
- jos sinulla esiintyy vakavan immuunireaktion, immuuniefektorisoluihin liittyvän neurotoksisuusoireyhtymän (ICANS), oireita tai löydöksiä, kuten tajunnan tason heikentymistä, sekavuutta, kouristelua tai aivojen turvotusta.
- jos sinulla esiintyy infuusioon liittyvän reaktion oireita tai löydöksiä, kuten kuumetta.

Ebvallo-valmisteessa käytetty aine nimeltä dimetyylisulfoksidi (DMSO) saattaa aiheuttaa allergisen reaktion. Lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa vointiasi allergisen reaktion oireiden ja löydösten varalta. Ks. kohta 2 ”Ebvallo sisältää natriumia ja dimetyylisulfoksidia (DMSO)”.

Ebvallo on testattu taudinaiheuttajamikrobien varalta, mutta valmisteeseen liittyy silti pieni infektoriski. Lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa sinua infektion oireiden ja löydösten varalta ja antaa hoitoa tarpeen mukaan.

Ebvallo-hoidon jälkeen et saa luovuttaa verta, elimiä, kudoksia etkä soluja.

Muut lääkevalmisteet ja Ebvallo

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle ennen Ebvallo-valmisteen saamista, jos saat muita lääkkeitä, kuten solunsalpaajia tai kortikosteroideja. Solunsalpaajat voivat vaikuttaa Ebvallo-valmisteen tehoon. Jos saat kortikosteroideja, lääkärin on pienennettävä kortikosteroidiannostasi.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen kuin saat tätä lääkettä. Tämän lääkkeen vaikutusta raskaana oleviin tai imettäviin naisiin ei tunneta, mutta lääke saattaa vahingoittaa sikiötä tai imeväistä. Ebvallo-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

- Jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana Ebvallo-hoidon aloittamisen jälkeen, ota heti yhteys lääkäriin.
- Keskustele ehkäisyn tarpeesta lääkärin kanssa.
- Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot imettää. Lääkäri auttaa sinua päättämään, lopetetaanko imetys vai lopetetaanko Ebvallo-hoito ottaen huomioon imetyksestä aiheutuvat hyödyt lapselle ja Ebvallo-hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ebvallo-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Jos sinulla esiintyy ajattelukyvyyn tai tarkkaavaisuuden muutoksia tätä lääkettä saatua, vältä ajamista ja koneiden käyttöä ja kerro asiasta välittömästi lääkärille.

Ebvallo sisältää natriumia ja dimetyylisulfoksidia (DMSO)

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per injektioampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 100 mg DMSO:ta per millilitra. Ks. kohta 2, ”Varoitukset ja varotoimet”.

3. Miten Ebvallo-valmistetta annetaan

Ebvallo-valmisteen antaa aina lääkäri tai sairaanhoitaja hoitopaikassa.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa Ebvallo-valmisteen injektiona laskimoon. Kunkin injektion anto kestää yleensä 5–10 minuuttia.

Yksi hoitajakso kestää 35 vuorokautta. Sinulle annetaan 1 injektio viikossa 3 viikon ajan, minkä jälkeen sinua seurataan noin 2 viikon ajan. Seurannalla selvitetään, tarvitsetko useamman kuin yhden hoitajakson. Lääkäri päättää hoitajaksojesi määrän sen perusteella, miten sairautesi reagoi Ebvallo-valmisteseen.

Ennen Ebvallo-valmisteen antoa

Lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa elintoimintojasi ennen jokaista injektiota.

Ebvallo-valmisteen annon jälkeen

Lääkäri tai sairaanhoitaja seuraa elintoimintojasi, kuten verenpainetta, noin 1 tunnin ajan injektion jälkeen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista Ebvallo-valmistetta saatua:

- Tumour flare -reaktio (syöpäoireiden ja -löydösten tilapäinen paheneminen), jonka oireita ovat hengenahdistus, ajattelukyvyyn ja tarkkaavuuden muutokset, kasvainkohdan kipu, kasvainkohdan imusolmukkeiden aristus ja turvotus sekä matala kuume.
- Käänteishyljintä, jonka oireita ovat ihottuma, veren maksaentsyymien poikkeavuus, ihon keltaisuus, pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja veriset ulosteet.

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Hyvin yleiset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä)

- Kuume
- Ripuli
- Väsymys
- Pahoinvointi
- Veren punasolujen vähyys (anemia)
- Ruokahalun heikkeneminen
- Veren natriumpitoisuuden pieneneminen

- Vatsakipu tai epämiellyttävä tunne vatsan alueella
- Veren valkosolujen (mukaan lukien neutrofiilien) väheneminen
- Veren maksaentsyymiarvojen suureneminen
- Ummetus
- Veren AFOS-entsyymiarvon (alkalinen fosfataasi) suureneminen
- Happitason lasku
- Nestehukka
- Matala verenpaine
- Nenän tukkoisuus
- Ihottuma, joka voi olla punoittava, rakkulainen tai märkäeritteinen.

Yleiset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- Huimaus
- Päänsärky
- Veren magnesium-, kalium- tai kalsiumpitoisuuden pieneneminen
- Kutina
- Vilunväristykset
- Veren valkosolujen (lymfosyyttien) väheneminen
- Veren valkosolujen (neutrofiilien) väheneminen, johon liittyy kuume
- Lihashuikkous
- Nivelten kipu, turvotus ja jäykkyys
- Veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen
- Hengityksen vinkuminen
- Sekavuus ja ajan ja paikan tajun heikkeneminen
- Selkäkipu
- Lihaskipu
- Nenän ja nielun infektio
- Rintakipu
- Veren laktaattidehydrogenaasipitoisuuden suureneminen
- Paksusuolitulehdus
- Kipu
- Verihiutaleiden väheneminen
- Vatsan turvotus
- Delirium
- Tajunnan heikkeneminen
- Kuumat aallot
- Keuhkotulehdus
- Uneliaisuus
- Sykkeen nopeutuminen
- Kasvaimen kipu
- Veren fibrinogeeniarvon pieneneminen (veren hyytymiseen osallistuva proteiini)
- Ilmavaivat
- Turvotus
- Ihon haavaumat
- Happitason laskusta johtuva ihon sinerrys
- Ulostamisvaikeus tai -kipu
- Yleiskunnon heikkeneminen
- Käsien tai jalkaterien puuttuminen, kihelmöinti tai polte
- Keuhkoverenvuoto
- Ihon värimuutokset
- Ihon infektio
- Pehmytkudosvauriot
- Pitkittynyt yskä.

Haettavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haettavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haettavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haettavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haettavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Eballo-valmisteen säilyttäminen

Tämän lääkkeen säilyttäminen ja mahdollisen käyttämättä jääneen lääkkeen hävittäminen on lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan vastuulla. Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja erätiedoissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Säilytä Eballo jäätyneenä nestetyypen kaasufaasissa ≤ -150 °C valmisteen sulatukseen asti. Lääke on sulatettava ja laimennettava 1 tunnin kuluessa sulatuksen aloituksesta. Anto on saatettava loppuun 3 tunnin kuluessa sulatuksen aloituksesta.

Säilytä sulatuksen ja laimennuksen jälkeen 15 °C – 25 °C. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä uudelleen. Ei saa säteilyttää.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Eballo sisältää

- Vaikuttava aine on tabelekleuseeli, jonka pitoisuus on noin $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ solua/ml.
- Muut aineet (apuaineet) ovat dimetyylisulfoksidi, ihmisen seerumialbumiini ja fosfaattipuskuroitu suolaliuos. Ks. kohta 2 ”Eballo sisältää natriumia ja dimetyylisulfoksidia (DMSO)”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Eballo on läpikuultava, väritön tai kellertävä injektioneeste, dispersio (soludispersio).

Eballo on saatavilla potilaskohtaisissa koteloidissa, joissa on 1–6 injektiopulloa tarvittavan potilaskohtaisen annoksen mukaan. Yksi injektiopullo sisältää 1 ml:n lääkettä.

Myyntiluvan haltija

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Ranska

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi:

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi.

Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

On tärkeää lukea seuraavat ohjeet kokonaan ennen Ebvallo-valmisteen antoa.

Varotoimet ennen lääkevalmisteen käsittelyä tai antoa

- Tämä valmiste sisältää ihmisperäisiä verisoluja. Ebvallo-valmistetta käsittelevien terveydenhuollon ammattilaisten on noudatettava asianmukaisia varotoimia (käsineiden ja suojalasien käyttö) mahdollisten infektioitautien tarttumisen välttämiseksi.

Valmistelut ennen lääkevalmisteen antoa

- Potilaan henkilöllisyyden on vastattava Ebvallo-valmisteen mukana tulevissa erätiedoissa ja kotelossa mainittuja potilastunnisteita (PFPIN ja toimipaikan potilastunniste). Valmisteen ja potilaan vastaavuus on vahvistettava vertaamalla erätietoja 1) kotelon tietoihin (samat PFPIN- ja FDP-numerot) ja 2) injektiopullon etiketin tietoihin (samat eränumerot ja luovuttajan tunnisteet). Älä valmistele tai anna Ebvallo-valmistettä, jos potilaan henkilöllisyyttä ja valmisteen ja potilaan vastaavuutta ei voida vahvistaa. Varmista ennen sulatusta, että tarvittavat annoslaskelmat on tehty, kaikki annoksen valmisteluun tarvittava materiaali on saatavilla ja potilas on paikalla ja arvioitu kliinisesti.

Annoksen laskeminen

- Tiedot injektiopullon solupitoisuudesta, ks. liitteenä olevat erätiedot ja kotelo.
- Huom. Erätiedoissa ja kotelossa mainittu elinkykyisten T-solujen pitoisuus tarkoittaa kunkin injektiopullon todellista pitoisuutta. Tämä voi poiketa injektiopullon etiketissä mainitusta nimellispitoisuudesta, jota ei saa käyttää annoksen valmisteluun liittyvissä laskutoimituksissa. Yksi injektiopullo sisältää 1 ml:n antotilavuuden.

Laimentimen valmistelu

- Valitse tarvittava tilavuus laimenninta (30 ml, jos potilas painaa ≤ 40 kg; 50 ml, jos potilas painaa > 40 kg).
- Vedä tarvittava tilavuus laimenninta aseptisesti annosteluruiskuun.

Sulatus

- Ebvallo-valmisteen sulatus voidaan aloittaa, kun potilas on paikalla ja arvioitu kliinisesti.
- Poista kotelo nestetyypen kaasufaasista lämpötilasta ≤ -150 °C.
- Jäätynyt injektiopullo / jäätyneet injektiopullot on asetettava sulatuksen ajaksi steriiliin pussiin kontaminaation ehkäisemiseksi ja sulatettava pystyasennossa 37 °C vesihauteessa tai kuivassa sulatuskammiossa.
- Kirjaa sulatuksen aloitusaika ylös. Lääkevalmisteen sulaessa pyörittele injektiopullo(j)a varoen, kunnes lääkevalmiste on silmämääräisesti tarkasteltuna sulanut täysin (noin 2,5–15 minuutissa). Valmiste on poistettava sulatuslaitteesta heti sulatuksen päätyttyä.
- Annos on valmisteltava 1 tunnin kuluessa sulatuksen aloituksesta.
- Sulatettu tai käyttökuntoon saatettu valmiste ei saa jäätymä uudelleen. Ei saa säteilyttää.

Laimennus ja annoksen valmistelu

- Kallista injektiopullo(j)a varoen, kunnes soludispersio on sekoittunut.
- Vedä injektiopullo(i)sta aseptisesti vetoruiskuun tarvittava tilavuus soludispersiota käyttämällä 18 G:n neulaa, jossa ei ole suodatinta.

- Siirrä soludispersio aseptisesti vetoruiskusta annosteluiskuun (joka täytettiin aiemmin laimentimella). Varmista, että koko vetoruiskun sisältö siirtyy annosteluiskuun.
- Tutki annosteluiskussa olevaa laimennettua Ebvallo-valmistetta: soludispersioon tulee olla läpikuultavaa ja sameaa. Jos seassa näkyy kokkareita, jatka liuoksen sekoittamista varoen. Pienet solumateriaalikokkareet yleensä rikkoutuvat, kun liuosta sekoitetaan varoen manuaalisesti.
- Säilytä Ebvallo annoksen valmistelun ja annon aikana 15 °C – 25 °C. Annos on valmistettava 1 tunnin kuluessa sulatuksen aloituksesta. Annos on annettava kokonaan 3 tunnin kuluessa sulatuksen aloituksesta.

Anto

- Anna Ebvallo kerta-annoksena laskimoon laimennuksen jälkeen.
- Liitä annosteluisku potilaan laskimokanyyliin ja injisoi valmiste 5–10 minuutin kuluessa.
- Kun kaikki Ebvallo-valmiste on annettu ruiskusta, huuhtelee laskimokanyyli vähintään 10 ml:lla 9 mg/ml (0,9 %) NaCl -injektioestettä.

Vahingossa tapahtuva altistuksen sattuessa toteutettavat toimenpiteet

Vahingossa tapahtuvan altistuksen sattuessa on noudatettava ihmisperäistä materiaalia koskevia paikallisia käsittelyohjeita, joihin voi kuulua kontaminoituneen ihon peseminen ja kontaminoituneiden vaatteiden riisuminen. Työskentelytasot ja materiaalit, jotka ovat saattaneet olla kosketuksissa Ebvallo-valmisteen kanssa, on dekontaminoitava asianmukaisella desinfiointiaineella.

Varotoimet lääkevalmisteen hävittämistä varten

Käyttämätön lääkevalmiste ja kaikki materiaali, joka on ollut kosketuksissa Ebvallo-valmisteen kanssa (kiinteä ja nestemäinen jäte), on käsiteltävä ja hävitettävä tartuntavaarallisena jätteenä ihmisperäistä materiaalia koskevien paikallisten käsittelyohjeiden mukaisesti.