I. MELLÉKLET

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ebvallo $2{,}8 \times 10^7 – 7{,}3 \times 10^7$ sejt/ml diszperziós injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

2.1 Általános leírás

Az Ebvallo (tabelekleucel) egy allogén, az Epstein–Barr-vírusra (EBV) specifikus T-sejtes immunterápia, amely az EBV-pozitív sejteket célozza meg és pusztítja el a humán leukocita antigén-(HLA) restrikcióval. A tabelekleucel emberi donoroktól nyert T-sejtekből készül. Minden egyes Ebvallo-tételt tesztelnek EBV-pozitív minták lízisének specifikussága, a T-sejtes HLA-restrikciós specifikus lízis és az alacsony alloreaktivitás igazolása szempontjából. Minden egyes beteg számára külön választanak ki egy Ebvallo-tételt a meglévő termékkészletből a megfelelő HLA-restrikció alapján.

2.2 Minőségi és mennyiségi összetétel

Minden egyes injekciós üveg 1 ml kinyerhető térfogatú Ebvallo-t tartalmaz. Az injekciós üvegekben lévő diszperziós injekció koncentrációja $2{,}8 \times 10^7 – 7{,}3 \times 10^7$ életképes T-sejt/ml. A tényleges koncentrációra, a HLA-profilra és a beteg számára megfelelő dózis kiszámítására vonatkozó mennyiségi információkat a gyógyszer szállításához használt szállítóeszközhöz mellékelt tételinformációs lap (Lot Information Sheet, LIS) tartalmazza.

Az egyes dobozokban az injekciós üvegek száma (1 és 6 darab közötti) az adott beteg számára előírt dózisnak felel meg, ami a beteg testtömegétől függ (lásd 4.2 és 6.5 pont).

<u>Ismert hatású segédanyag(ok)</u>

100 mg dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Diszperziós injekció
Áttetsző, színtelen vagy enyhén sárga színű sejtdiszperzió.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Ebvallo a relabáló vagy refrakter, Epstein–Barr-vírusra pozitív poszttranszplantációs lymphoproliferativ betegség (EBV^+ PTLD) kezelésére javallott monoterápiában, olyan felnőttek, valamint 2 éves és idősebb gyermekek és serdülők számára, akik legalább egy korábbi terápiában részesültek. Szervtranszplantáción átesett betegek esetén a korábbi terápiába beleértendő a kemoterápia, kivéve, ha a kemoterápia nem alkalmazható.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Ebvallo-t a daganatos betegségek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett, ellenőrzött környezetben kell alkalmazni, ahol a mellékhatások – többek között a sürgős intézkedéseket igénylő nemkívánatos reakciók – kezelésére megfelelő eszközök állnak rendelkezésre.

Adagolás

A kezelés több, injekcióként beadandó dózisból áll, amely életképes T-sejtek diszperzióját tartalmazza egy vagy több injekciós üvegben.
Az Ebvallo ajánlott dózisa 2×10^6 életképes T-sejt testtömeg-kilogrammonként (ttkg).

A dózis kiszámítása

Beteg testtömege (ttkg) × céldózis (2×10^6 életképes T-sejt/ttkg) = Beadandó életképes T-sejtek száma

Beadandó életképes T-sejtek száma ÷ Tényleges koncentráció (életképes T-sejtek/ml)* = A felolvasztott sejtdiszperzióból szükséges térfogat (ml)**

*Az injekciós üvegenkénti tényleges sejtkoncentrációra vonatkozó információkat lásd a mellékelt tételinformációs lapon (LIS) és a dobozon.
**A felolvasztott sejtdiszperziót hígítani kell, lásd 6.6 pont.

Megjegyzés: Az életképes T-sejtek LIS-en és dobozon szereplő koncentrációja az egyes injekciós üvegekben lévő tényleges koncentrációt jelentik. Ez eltérhet az injekciós üveg címkéjén feltüntetett névleges koncentrációtól, amely érték nem használható a dóziskészítési számításokhoz. Minden egyes injekciós üveg 1 ml kinyerhető térfogatot tartalmaz.

A gyógyszer beadása több 35 napos ciklusban történik, amelynek során a betegek az 1., a 8. és a 15. napon kapnak Ebvallo-t, majd obszerváció következik a 35. napig. A terápiás válasz kiértékelésére körülbelül a 28. napon kerül sor.

A beadandó gyógyszer ciklusainak számát a terápiás válasz határozza meg, az 1. táblázatnak megfelelően. Ha se teljes, se parciális terápiás válasz nem figyelhető meg, a betegek átállíthatók egy, a meglévő termékkészletből kiválasztott, másik HLA-restrikciós (legfeljebb 4 különböző restrikciós változatig) Ebvallo-tételre (Lot).

1. táblázat: Kezelési algoritmus

Megfigyelt terápiás válasz[a]	Teendő
Teljes terápiás válasz	Vigyen végig egy újabb Ebvallo-ciklust ugyanazzal a HLA-restrikciós változattal. Ha a betegnél egymást követően kétszer alakul ki teljes terápiás válasz, további Ebvallo-kezelés nem javasolt.
Részleges terápiás válasz	Vigyen végig egy újabb Ebvallo-ciklust ugyanazzal a HLA-restrikciós változattal. Ha a betegnél egymást követően háromszor alakul ki részleges terápiás válasz, további Ebvallo-kezelés nem javasolt.
Stabil betegség	Vigyen végig egy újabb Ebvallo-ciklust ugyanazzal a HLA-restrikciós változattal. Ha a következő ciklus után szintén stabil betegséget állapít meg, eltérő HLA-restrikciós Ebvallo-adagot alkalmazzon.
Progresszív betegség	Vigyen végig egy újabb Ebvallo-ciklust eltérő HLA-restrikciós változattal.
Bizonytalan terápiás válasz	Vigyen végig egy újabb Ebvallo-ciklust ugyanazzal a HLA-restrikciós változattal. Ha a következő ciklus után szintén bizonytalan terápiás választ állapít meg, eltérő HLA-restrikciós Ebvallo-t alkalmazzon.

[a] Ha a ciklus végén teljes terápiás választ tapasztal, amelyet bármely következő ciklusban részleges vagy egyéb válasz követ, akkor a betegség progresszív betegségnek minősül.

Monitorozás
Az élettani paramétereket minden Ebvallo-injekció előtt közvetlenül, az injekció befejezését követő 10 percben és az injekció beadásának a kezdete után 1 órával ajánlott ellenőrizni (lásd 4.4 pont).

Kihagyott adag
Ha a beteg kihagy egy adagot, a kihagyott adagot a lehető leghamarabb be kell adni.

Különleges betegcsoportok

Idősek
A 65 éves vagy idősebb betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.1 pont). Az Ebvallo-t idős betegek esetén körültekintően kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás és vesekárosodás
A máj- vagy a vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség a dózis módosítására (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők
A 2 éves és idősebb gyermekek és serdülők esetén az adagolás és az alkalmazás ugyanaz, mint a felnőtt betegek esetén.

Az Ebvallo biztonságosságát és hatásosságát 2 év alatti gyermekeknél még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Ebvallo csak intravénásan alkalmazható.

Alkalmazás
- Az Ebvallo-t egyszeri adagként, intravénásan, hígítást követően kell beadni.
- Csatlakoztassa a készítményt tartalmazó fecskendőt a beteg intravénás katéteréhez, majd 5–10 perc alatt adja be.
- Miután az Ebvallo teljesen kiürült a fecskendőből, legalább 10 ml 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval öblítse át az intravénás infúziós szereléket.

A gyógyszer elkészítésére, a véletlen expozícióra, valamint az ártalmatlanítására vonatkozó részletes utasításokért lásd a 6.6 pontot.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A sejtalapú fejlett terápiás készítményekre a nyomonkövethetőségi követelmények is alkalmazandók. A nyomonkövethetőség biztosítása érdekében a termék nevét, a gyártási tételszámot és a kezelt beteg nevét a termék lejárati idejét követő 30 évig meg kell őrizni.

Tumorfellángolási reakció (TFR)

Az Ebvallo alkalmazásával kapcsolatban TFR-t jelentettek, amely általában a kezelést követő első néhány napon belül jelentkezett. A TFR akut gyulladásos reakcióként jelentkezik a daganatos területek

környékén, és a daganat méretének hirtelen és fájdalmas növekedését vagy a betegséggel érintett nyirokcsomók megnagyobbodását okozhatja. A TFR elfedheti betegség progresszióját.

A kezelést megelőzően nagy tumorterhelésű betegeknél fennáll a súlyos TFR kockázata. A tumor vagy a lymphadenopathia lokalizációjától függően a tömeghatás szövődményekkel (például respiratoricus distresszel és kognitív zavarral) is járhat, beleértve a szomszédos anatómiai képletek kompresszióját/obstructióját. Azoknál a betegeknél, akiknél a daganat elhelyezkedése szövődményeket okozhat, fájdalomcsillapítók, nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) vagy lokalizált sugárkezelés alkalmazását lehet számításba venni az Ebvallo beadása előtt. A betegeket szorosan monitorozni kell a TFR jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, különösen az első ciklus alatt.

Graft versus host betegség (GvHD)

Az Ebvallo-kezelést követően GvHD előfordulását jelentették. Ez inkább a PTLD kezelésére alkalmazott immunszuppresszív terápiák csökkentésével vagy abbahagyásával függhet össze, mint az Ebvallo közvetlen hatásával. Mérlegelje az Ebvallo-kezelés előnyeit az esetleges GvHD kockázatával szemben. A betegeket monitorozni kell a GvHD jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, amilyen például a bőrkiütés, kóros májenzimszintek a vérben, sárgaság, hányinger, hányás, hasmenés és véres széklet.

A transzplantált szerv kilökődése

Az Ebvallo-kezelést követően a transzplantált szerv kilökődését is jelentették. Az Ebvallo-kezelés növelheti a kilökődés kockázatát a szervtranszplantáción átesett betegeknél. Ez inkább a PTLD kezelésére alkalmazott immunszuppresszív terápiák csökkentésével vagy abbahagyásával függhet össze, mint az Ebvallo közvetlen hatásával. A kezelés elindítása előtt mérlegelje az Ebvallo-kezelés előnyeit a transzplantált szerv esetleges kilökődésének a kockázatával szemben. A betegeket monitorozni kell a transzplantált szerv kilökődésére utaló jelek és tünetek észlelése érdekében.

Csontvelő-transzplantátum kilökődése

Fennáll a csontvelő-transzplantátum humorális vagy sejtmediált immunreakción alapuló kilökődésének kockázata. A klinikai vizsgálatokban nem számoltak be csontvelő-transzplantátum kilökődéséről. A betegeket monitorozni kell a csontvelő-transzplantátum kilökődésére utaló jelek és tünetek észlelése érdekében.

Citokinfelszabadulási szindróma (CRS)

Az Ebvallo-kezelést követően CRS kialakulását is jelentették. A betegeket monitorozni kell a CRS jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, ideértve például a lázat, a hidegrázást, a hypotensiót és a hypoxiát. A CRS diagnózisához ki kell zárni a szisztémás gyulladásos reakció egyéb okait, beleértve a fertőzést is. CRS esetén a beteget az orvos megítélése szerint, a klinikai kép alapján kell kezelni.

Immuneffektor-sejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS)

Az Ebvallo-kezelést követően ICANS előfordulását is jelentették. A betegeket monitorozni kell az ICANS jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, ideértve például a csökkent tudati éberséget, a zavartságot, a görcsrohamokat és a cerebralis ödémát. Az ICANS diagnózisához az alternatív okok kizárása szükséges.

Az infúzióval kapcsolatos reakciók

Az Ebvallo beadását követően infúzióval kapcsolatos reakciókról, például lázról és nem szív eredetű mellkasi fájdalomról számoltak be. A betegeket a kezelés után legalább 1 órán át monitorozni kell az infúzióval kapcsolatos reakciók jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében.

Túlérzékenységi reakciók

Az Ebvallo-ban lévő dimetil-szulfoxid (DMSO) miatt súlyos túlérzékenységi reakciók (az anaphylaxiát is ideértve) fordulhatnak elő.

Fertőző ágensek átvitele

Az Ebvallo humán donorból származó vérsejtekből készül. A donorok szűrésen esnek át, és negatív eredményt adnak a releváns fertőző betegségek kórokozóira és magukra a betegségekre, ideértve például a HBV-t, a HCV-t és a HIV-et. Bár a tabelekleucel minden egyes tételét vizsgálják sterilitás, mikoplazma és egyéb kórokozók szempontjából, a fertőző ágensek átvitelének kockázata nem zárható ki teljesen.

Egyes tabelekleucel-tételeket cytomegalovírus- (CMV) pozitív donorokból állítanak elő. Minden tétel vizsgálaton esik át annak biztosítása érdekében, hogy kizárják a véletlen fertőződést, a CMV-t is beleértve. A klinikai fejlesztés során – amikor nem állt rendelkezésre CMV-szeronegatív donorból származó megfelelő tétel – alkalmaztak CMV-pozitív donorokból származó tabelekleucel-tételeket CMV-negatív betegeknél; ebben az alpopulációban nem figyeltek meg szerokonverziót.

Az Ebvallo-t beadó egészségügyi szakembereknek a kezelést követően monitorozni kell a betegeket a fertőzések jeleinek és tüneteinek észlelése érdekében, szükség esetén pedig megfelelő kezelést kell biztosítaniuk számukra.

Vér, szerv, szövet és sejtek donációja

Az Ebvallo-val kezelt betegek nem adhatnak vért, szervet, szövetet és sejtet transzplantációs céllal.

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Idősek

Az idősekre vonatkozóan csak korlátozott mennyiségű adattal rendelkezünk. A rendelkezésre álló adatok alapján az idősek (a 65 évesek és idősebbek) kórházi felvételhez/elhúzódó kórházi kezeléshez vezető súlyos nemkívánatos események, pszichiátriai kórképek, érbetegségek és tünetek, valamint fertőző betegségek és parazitafertőzések fokozott kockázatának lehetnek kitéve. Az Ebvallo-t idős betegek esetén körültekintően kell alkalmazni.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

Immunszuppresszív és citotoxikus terápiák

Bizonyos egyidejűleg vagy a közelmúltban alkalmazott gyógyszerek, beleértve a (szisztémás vagy intrathecalis) kemoterápiát, az anti-T-sejt-antitest alapú terápiákat, az extracorporalis photopheresist vagy a brentuximab-vedotint, potenciálisan befolyásolhatják az Ebvallo hatásosságát. Az Ebvallo csak az ilyen gyógyszerek megfelelő kimosódási időszaka után alkalmazható.

A hosszú távú kortikoszteroid-terápiában részesülő betegek esetében e gyógyszerek adagját a klinikailag biztonságos és megfelelő mértékben kell csökkenteni; napi 1 mg/ttkg-nál több prednizolon vagy azzal egyenértékű gyógyszer alkalmazása nem ajánlott. Az Ebvallo-t nem vizsgálták olyan betegeknél, akik napi 1 mg/kg-nál nagyobb dózisban kaptak prednizolont vagy azzal egyenértékű kortikoszteroidot.

A klinikai vizsgálatokban a betegek ciklosporint, takrolimuszt, szirolimuszt és más immunszuppresszív terápiákat kaptak a klinikailag biztonságosnak és megfelelőnek ítélt legkisebb dózisban.

Anti-CD20 antitestek

Mivel az *in vitro* karakterisztika adatai a CD20-expresszió hiányát igazolták a tabelekleucel esetén, nem várható, hogy az anti-CD20 antitesttel folytatott kezelések befolyásolnák a tabeleucel aktivitását.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A tabelekleucel terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A tabelekleucellel nem végeztek reprodukciós és fejlődési toxicitási vizsgálatokat állatokon. Nem ismert, hogy a tabelekleucel potenciálisan átjuthat-e a magzatba, vagy terhes nőnél alkalmazva magzati károsodást okozhat-e. Az Ebvallo alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A terhes nőket tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatokról.

Nem áll rendelkezésre elegendő expozíciós adat ahhoz, hogy az Ebvallo-kezelést követő fogamzásgátlás időtartamára vonatkozóan ajánlást lehessen tenni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a tabelekleucel kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A szoptató nőket tájékoztatni kell az anyatejjel táplált gyermeket érintő lehetséges kockázatokról. A tabelekleucel alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nem állnak rendelkezésre adatok a tabelekleucel termékenységre gyakorolt hatásáról.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ebvallo kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket, például szédülést, kimerültséget okozhat (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb nemkívánatos reakciók a következők voltak: láz (31,1%), hasmenés (26,2%), kimerültség (23,3%), hányinger (18,4%), anaemia (16,5%), csökkent étvágy (15,5%), hyponatraemia (15,5%), hasi fájdalom (14,6%), csökkent neutrofilszám (14,6%), csökkent fehérvérsejtszám (14,6%), emelkedett glutamát-oxálacetát transzamináz- (GOT) vérszint (13,6%), obstipatio (12,6%), emelkedett glutamát-piruvát transzamináz- (GPT) vérszint (11,7%), emelkedett alkalikus foszfatáz vérszint (11,7%), hypoxia (11,7%), dehydratio (10,7%), hypotensio (10,7%), orrdugulás (10,7%) és kiütés (10,7%). A legsúlyosabb nemkívánatos reakció a tumorfellángolási reakció (1%) és a graft versus host betegség (4,9%) volt.

A nemkívánatos reakciók táblázatos felsorolása

A biztonságossági adatbázis 340 beteg adataiból áll (EBV^{+} PTLD és más EBV-vel összefüggő betegségek), amelyek klinikai vizsgálatokból, egy kiterjesztett hozzáférési protokollból és az engedélyezés előtti gyógyszeralkalmazásra (compassionate use) vonatkozó kérelmekből származnak. A mellékhatások gyakoriságát az ALLELE vizsgálat és az EBV-CTL-201 vizsgálat 103 betegénél számították ki, akiknél az összes (súlyos és nem súlyos) eseményt összegyűjtötték. A klinikai fejlesztési program többi részében csak a súlyos eseményeket gyűjtötték össze. A klinikai vizsgálatokból jelentett nemkívánatos reakciókat a 2. táblázat tartalmazza. Ezeket a reakciókat szervrendszeri kategóriák és gyakoriság szerint mutatjuk be. Az alábbi gyakoriságokat különböztetjük meg: nagyon gyakori (≥ 1/10); gyakori (≥ 1/100 – < 1/10); nem gyakori (≥ 1/1000 – < 1/100); ritka (≥ 1/10 000 – < 1/1000); nagyon ritka (< 1/10 000).

2. táblázat: Az Ebvallo-val kapcsolatban azonosított nemkívánatos reakciók

Szervrendszeri kategória (SOC)	**Nemkívánatos reakció**	**Gyakoriság**
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Felső légúti fertőzés Bőrfertőzés	Gyakori Gyakori
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Daganatos fájdalom Tumorfellángolási reakció	Gyakori Gyakori
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Anaemia Lázas neutropenia	Nagyon gyakori Gyakori
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Graft versus host betegség[a]	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Csökkent étvágy Hyponatraemia Dehydratio Hypomagnesaemia Hypokalaemia Hypocalcaemia	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Nagyon gyakori Gyakori Gyakori Gyakori
Pszichiátriai kórképek	Zavart tudatállapot Delirium Desorientatio	Gyakori Gyakori Gyakori
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Szédülés Fejfájás Csökkent tudati éberség Somnolentia Peripheriás sensoros neuropathia	Gyakori Gyakori Gyakori Gyakori Gyakori
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Tachycardia	Gyakori
Érbetegségek és tünetek	Hypotensio Kipirulás Cyanosis	Nagyon gyakori Gyakori Gyakori
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Hypoxia Orrdugulás Zihálás Pneumonitis Felső légúti köhögés szindróma Pulmonaris haemorrhagia	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Gyakori Gyakori Gyakori Gyakori
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés Nausea Hasi fájdalom[b] Obstipatio Colitis Hasi puffadás Flatulentia Székelési nehézség	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Nagyon gyakori Nagyon gyakori Gyakori Gyakori Gyakori Gyakori

Szervrendszeri kategória (SOC)	Nemkívánatos reakció	Gyakoriság
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés[c] Viszketés Bőrfekély Bőr hypopigmentatio	Nagyon gyakori Gyakori Gyakori Gyakori
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Izomgyengeség Arthralgia Hátfájás Myalgia Arthritis Ízületi merevség Lágyszövet necrosis	Gyakori Gyakori Gyakori Gyakori Gyakori Gyakori Gyakori
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Láz Kimerültség Hidegrázás Mellkasi fájdalom[d] Fájdalom Lokalizált oedema Általános fizikális egészségromlás	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Gyakori Gyakori Gyakori Gyakori Gyakori
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Csökkent neutrofilszám Csökkent fehérvérsejtszám Emelkedett GOT-vérszint Emelkedett GPT-vérszint Emelkedett alkalikus foszfatáz vérszint Csökkent limfocitaszám Emelkedett kreatinin vérszint Emelkedett laktát-dehidrogenáz vérszint Csökkent thrombocytaszám Csökkent fibrinogén vérszint	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Nagyon gyakori Nagyon gyakori Nagyon gyakori Gyakori Gyakori Gyakori Gyakori Gyakori
Sérülés, mérgezés és beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Beavatkozás utáni oedema	Gyakori

[a] A graft versus host betegség (GvHD) a gastrointestinalis traktusban fellépő GvHD-t, a májban fellépő GvHD-t, illetve a maculopapularis kiütéseket (bőr GvHD betegsége) foglalja magában.
[b] A hasi fájdalom az abdominalis fájdalmat, a hasi diszkomfortérzést és az alhasi fájdalmat foglalja magában.
[c] A kiütés a kiütést, az erythemás kiütést, a maculopapularis kiütést és a pustulosus kiütést foglalja magában.
[d] A mellkasi fájdalom a musculoskeletalis mellkasi fájdalmat, illetve a nem szív eredetű mellkasi fájdalmat foglalja magában.

Kiválasztott nemkívánatos reakciók leírása

Tumorfellángolási reakció (TFR)
TFR-ről 1 betegnél (1%) számoltak be. Az esemény 3. fokozatú volt, és a beteg felépült belőle. Az adagolás napján jelentkezett, és 60 napig állt fenn.

Graft versus host betegség (GvHD)
GvHD-ról 5 betegnél (4,9%) számoltak be. Két betegnél (40%) 1. fokozatú, 1 betegnél (20%) 2. fokozatú, 1 betegnél (20%) 3. fokozatú, 1 betegnél (20%) pedig 4. fokozatú volt az esemény. Halálos eseményt nem jelentettek. A GvHD 4 betegnél (80%) elmúlt. A jelentkezésig eltelt medián időtartam 42 nap volt (tartomány: 8–44 nap). A medián időtartam 35 nap volt (tartomány: 7–133 nap).

Immunogenitás

Az Ebvallo esetében fennáll az immunogenitás lehetősége. Jelenleg nincs arra utaló információ, hogy az Ebvallo-val szembeni esetleges immunogenitás hatással lenne a biztonságosságra vagy a hatásosságra.

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők esetében korlátozott számú adat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont). Nyolc beteg 2 éves vagy idősebb és 6 évesnél fiatalabb, 16 beteg 6 éves vagy idősebb és 12 évesnél fiatalabb, 17 beteg pedig 12 éves vagy idősebb és 18 évesnél fiatalabb volt. A gyermekeknél és a serdülőknél a mellékhatások gyakorisága, típusa és súlyossága hasonló volt a felnőttekéhez. A GOT és a GPT

emelkedett szintjét, valamint az osteomyelitist mint mellékhatást csak gyermekgyógyászati betegeknél jelentették súlyosként.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Nem állnak rendelkezésre az Ebvallo túladagolására vonatkozó adatok.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Egyéb daganatellenes szerek, ATC kód: L01XL09.

Hatásmechanizmus

Az Ebvallo egy allogén, az Epstein–Barr-vírusra (EBV) specifikus T-sejtes immunterápia, amely az EBV-fertőzött sejteket célozza meg HLA-restrikciós módon. Az Ebvallo hatásmechanizmusa egyenértékű a donorok endogén keringő T-sejtjeinek – amelyek a gyógyszer alapjául szolgálnak – hatásmechanizmusával. Az Ebvallo egyes klonális populációinak T-sejt-receptora a célsejtek felszínén lévő specifikus HLA-molekula segítségével (a restrikciós HLA-alléllal) felismeri az EBV-peptidet a komplexben, és lehetővé teszi, hogy a gyógyszer citotoxikus hatást fejtsen ki az EBV-vel fertőzött sejtekkel szemben.

Farmakodinámiás hatások

Több klinikai vizsgálatnál is az figyelhető meg, hogy az IL-1β, IL-2, IL-6 és a TNFα szisztémás citokinszintje nem változott jelentős mértékben a kiindulási értékhez képest az Ebvallo beadása után.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az ALLELE egy folyamatban lévő, multicentrikus, nyílt, egykaros, III. fázisú vizsgálat, amelyet 43, EBV^+ PTLD betegségben szenvedő felnőtt és gyermek részvételével végeznek. Ezek a betegek korábban szervtranszplantáción (solid organ transplant, SOT) vagy csontvelő-transzplantáción (haematopoietic cell transplant, HCT) estek át, és a korábbi terápia sikertelennek bizonyult. A betegeket a transzplantáció típusa, valamint az EBV^+ PTLD-re adott korábbi kezelés sikertelensége alapján sorolták be előre meghatározott kohorszokba. Az SOT-kohorsz (29 beteg) olyan SOT-s betegekből állt, akiknél rituximab-monoterápia (13 beteg), illetve rituximab és kemoterápia kombinációja (SOT-R+C, 16 beteg) bizonyult sikertelennek. A HCT-kohorsz (14 beteg) olyan HCT-s betegekből állt, akiknél rituximab-kezelés volt sikertelen. A vizsgálatban való részvételre alkalmas betegeknél korábban HCT vagy SOT (vese, máj, szív, tüdő, hasnyálmirigy, vékonybél vagy bármilyen kombináció) történt, biopsziával igazolt EBV^+ PTLD diagnózisa áll fenn radiológiailag alátámasztható betegséggel, az EBV^+ PTLD kezelésére alkalmazott rituximab-monoterápia vagy rituximab és bármely egyidejűleg vagy szekvenciálisan alkalmazott kemoterápiás kezelés pedig sikertelen volt. A leggyakrabban alkalmazott kemoterápiás kombináció a ciklofoszfamid, doxorubicin-hidroklorid, vinkrisztin-szulfát és prednizolon volt. A ≥ 2. fokozatú graft versus host betegségben (GvHD), aktív központi idegrendszeri (CNS) PTLD-ben, Burkitt-limfómában, klasszikus Hodgkin-lymphomában vagy bármely T-sejtes lymphomában szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból. A betegek az

Ebvallo utolsó adagját követő 30 napig kaptak szokásos profilaktikus vírusellenes terápiát. Az SOT-R+C és a HCT-kohorsz demográfiai adatait és kiindulási jellemzőit a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat: Az ALLELE vizsgálat SOT-R+C és HCT-kohorsza demográfiai adatainak és kiindulási jellemzőinek összefoglalása

	Ebvallo SOT EBV^{+} PTLD[a,b]	**Ebvallo HCT EBV^{+} PTLD[a]**
	Rituximab és kemoterápia után (N = 16)	**Rituximab után (N = 14)**
Életkor		
Medián (év) (min, max)	39,2 (16,7; 81,5)	51,9 (3,2; 73,2)
Férfi, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
ECOG-pontszám (≥ 16 év)[c]		
betegek száma az adott korcsoportban	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Hiányzik	1 (6,3)	0
Lansky-pontszám (< 16 év)[c]		
betegek száma az adott korcsoportban	0	1
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
Emelkedett LDH (≥ 16 év), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
PTLD-hez igazított prognosztikai index[d] (≥ 16 év), n (%)		
Kis kockázat	1 (6,3)	1 (7,7)
Közepes kockázat	6 (37,5)	6 (46,2)
Nagy kockázat	8 (50,0)	6 (46,2)
Ismeretlen	1 (6,3)	0
PTLD-morfológia/-hisztológia, n (%)		
DLBCL	10 (62,5)	10 (71,4)
Egyéb[e]	4 (25,0)	3 (21,4)
Plasmablastos lymphoma	2 (12,5)	1 (7,1)
Extranodális betegség	13 (81,3)	9 (64,3)
Korábbi kezelések		
A korábbi szisztémás kezelések medián száma (min, max)	2,0 (1; 5)	1,0 (1; 4)
Rituximab monoterápia, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Első vonalbeli kezelésként alkalmazott rituximab monoterápia, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Kemoterápiát magába foglaló kezelés[f], n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DLBCL = diffúz nagy B-sejtes l lymphoma; EBV^{+} PTLD = Epstein–Barr-vírusra pozitív poszttranszplantációs lymphoproliferativ betegség; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HCT = vérképző sejtek transzplantációja; LDH = laktát-dehidrogenáz; max = maximum; min = minimum; SOT = szervtranszplantáció; SOT-R+C = olyan SOT-s betegek, akiknél rituximab és kemoterápia kombinációja bizonyult sikertelennek

[a] A betegek legalább egy Ebvallo-dózist kaptak.

[b] Az SOT típusai közé tartozott a vese, a szív, a máj, a tüdő, a hasnyálmirigy, a bél és több zsigeri szerv együttes transzplantációja.

[c] Az ECOG- és a Lansky-pontszámok százalékos értékei a megfelelő korcsoportba tartozó betegek számán alapulnak.

[d] A PTLD-betegek betegségkockázatát a kiinduláskor a PTLD-hez igazított prognosztikai index segítségével (életkor, ECOG-pontszám és szérum LDH-szint alapján) értékelték.

[e] A nem egyértelműen DLBCL vagy plasmablastos lymphoma morfológiáját az Egyéb kategóriába sorolták; ezek konzisztensek voltak a PTLD-vel.

[f] A kemoterápiás kezeléseket rituximabbal vagy más immunterápiás készítményekkel is lehetett volna kombinálni.

Az elsődleges hatásossági végpont az objektív terápiás válaszarány (ORR) volt a független onkológiai válaszértékelés (IORA) alapján, a luganói osztályozási kritériumoknak megfelelően, az immunmoduláló terápiára adott lymphomaválasz kritériumaira vonatkozó (LYRIC) módosítás figyelembe vétele mellett. Az objektív terápiás választ legfeljebb 2 különböző HLA-restrikcióval (egy

restrikcióváltás) rendelkező Ebvallo beadását követően határozták meg. A meglévő termékkészletből minden egyes beteg számára testreszabottan választottak ki egy Ebvallo-tételt a megfelelő HLA-restrikciós változat alapján. A kezelési terv a 2×10^6 életképes T-sejtet tartalmazó Ebvallo 1., 8. és 15. napon történő beadását, a 35. napig történő obszervációt és a körülbelül a 28. napon végzett válaszértékelést foglalta magában. A betegeknek beadott Ebvallo-ciklusok számát a kezelésre adott terápiás válasz alapján határozták meg az 1. táblázat szerint (lásd 4.2 pont). Tizenhét (39,5%) betegnél kellett eltérő HLA-restrikcióval rendelkező Ebvallo-tételt alkalmazni (restrikcióváltás). Ebből a 17 betegből 15-nél volt szükség egyszeri restrikcióváltásra, 2 betegnél kettőre, illetve 5 (29,4%) betegnél az első restrikcióváltást követően jelentkezett az első terápiás válasz. A 4. táblázat az SOT-R+C és a HCT-kohorsz hatásossági eredményeit foglalja össze.

4. táblázat: Az ALLELE vizsgálat SOT-R+C és HCT-kohorsza hatásossági eredményeinek összefoglalása

	Ebvallo SOT EBV$^+$ PTLD[a]	**Ebvallo HCT EBV$^+$ PTLD[a]**
	Rituximab és kemoterápia után (N = 16)	**Rituximab után (N = 14)**
Objektív terápiás válaszarány[b, c], n (%) **95%-os CI**	9 (56,3) 29,9; 80,2	7 (50,0) 23,0; 77,0
Legjobb teljes terápiás válasz[c], n (%)		
Teljes terápiás válasz	5 (31,3)	6 (42,9)
Részleges terápiás válasz	4 (25,0)	1 (7,1)
Stabil betegség	0	3 (21,4)
Progresszív betegség	4 (25,0)	2 (14,3)
Nem értékelhető	3 (18,8)	2 (14,3)
Idő a terápiás válaszig[c] (első teljes válasz vagy részleges válasz)		
Medián (min, max) idő a válaszig, hónap	1,1 (0,7; 4,1)	1,0 (1,0; 4,7)
Terápiás válasz időtartama[c]		
Válasz utánkövetésének medián (min, max) ideje, hónap	2,3 (0,8; 15,2)	15,9 (1,3; 23,3)
Terápiás válasz medián időtartama, hónap (95%-os CI)	15,2 (0,8; 15,2)	23,0 (15,9; NE)
Tartós terápiás választ adó betegek (DOR > 6 hónap), n	4	6
A teljes terápiás válasz medián időtartama, hónap (95%-os CI)	14,1 (6,8; NE)	23,0 (15,9; NE)

CI = konfidenciaintervallum; DOR = terápiás válasz időtartama; EBV$^+$ PTLD = Epstein–Barr-vírusra pozitív poszttranszplantációs lymphoproliferativ betegség; HCT = vérképzősejt-transzplantáció; KM = Kaplan–Meier; max = maximum; min = minimum; NE = nem becsülhető; SOT = szervtranszplantáció; SOT-R+C = olyan SOT-s betegek, akiknél rituximab és kemoterápia kombinációja bizonyult sikertelennek

[a] A betegek legalább egy Ebvallo-dózist kaptak.

[b] Az objektív terápiás válaszarány azon betegek arányát jelenti, akik valamilyen válaszreakciót adtak a kezelésre (teljes válasz vagy részleges válasz).

[c] Az onkológiai válasz független megítélése (IORA) alapján értékelt terápiás válasz.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A korlátozott adatok alapján nem figyeltek meg általános különbségeket a hatásosság tekintetében a 65 éves vagy idősebb, illetve a fiatalabb betegek között. Tizenhét beteg 65 éves vagy idősebb és 75 évesnél fiatalabb, 3 beteg pedig 75 éves vagy idősebb és 85 évesnél fiatalabb volt, 85 éves és idősebb betegek nem voltak.

Gyermekek és serdülők
Kezeltek Ebvallo-val EBV$^+$ PTLD-ben szenvedő, 2 éves vagy annál idősebb gyermekeket és serdülőket. Nyolc beteg volt ≥ 2 és < 6 éves kor között, 16 beteg volt ≥ 6 és < 12 éves kor közötti, illetve 17 beteg volt ≥ 12 és < 18 éves kor közötti. A korlátozott mennyiségű adat alapján a gyermekeknél mért hatásossági és biztonságossági eredmények megegyeztek a felnőtteknél mért eredményekkel.

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az Epvallo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően Epstein–Barr-vírusra pozitív poszttranszplantációs lymphoproliferativ betegség esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények" között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni. Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az Ebvallo beadásakor a keringő EBV-célzó citotoxikus T-limfociták 1,33-szeres növekedést mutatnak a kiindulási érték és a csúcsérték között. A terápiás választ adó beteg 1,74-szeres átlagos növekedést, míg a terápás választ nem mutató betegek 0,67-szeres átlagos csökkenést mutatnak. Ennek az expanziónak az időbeli alakulása betegenként nagyon eltérő; kimutatták azonban, hogy a csúcsa korrelál az Ebvallo-kezelésre adott terápiás válasszal.

Az Ebvallo egy *ex vivo* expandált T-sejten alapuló termék, amely nem tartalmaz genetikailag módosított anyagokat. Ebből következően a termék jellege és tervezett felhasználása olyan, hogy a felszívódást, eloszlást, anyagcserét és kiválasztást is magukban foglaló hagyományos vizsgálatok nem alkalmazhatók.

Speciális betegpopulációk

Vesekárosodás és májkárosodás
A tabelekleucel biztonságosságát és hatásosságát súlyos vese- vagy májkárosodást mutató betegeknél nem vizsgálták. Nagyon valószínűtlennek tartják azonban, hogy a vese-, illetve a májkárosodás befolyásolná a tabelekleucel farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az Ebvallo genetikailag nem módosított humán T-sejteket tartalmaz, így az *in vitro* tesztek, valamint az *ex vivo* vagy *in vivo* modelleket alkalmazó vizsgálatok nem képesek pontosan felmérni és előre jelezni a termék humán toxikológiai hatásait. Emiatt az Ebvallo-val nem végeztek hagyományos toxikológiai, karcinogenitási, genotoxicitási, mutagenitási és reprodukciós toxikológiai vizsgálatokat.

Az EBV$^+$ PTLD immunhiányos állatmodelleken végzett vizsgálatai nem mutatták ki az Ebvallo egyszeri dózisához kapcsolódó toxicitás nyilvánvaló jeleit (pl. aktivitáscsökkenés vagy fogyás).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Dimetil-szulfoxid
Humán szérumalbumin
Foszfátpufferelt sóoldat

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

6 év folyékony nitrogén gőzfázisában, ≤ –150 °C-on való tárolás esetén. A gyógyszer gyártási dátuma (manufacturing date, MFD) az injekciós üvegen található. A lejárati idő a tételinformációs lapon (LIS) és a dobozon van feltüntetve.

A gyógyszert a felolvasztás kezdetétől számított 1 órán belül fel kell olvasztani és fel kell hígítani. A beadást a felolvasztás kezdetétől számított 3 órán belül be kell fejezni (lásd 6.6 pont).
Az Ebvallo 10% DMSO-t tartalmaz. Az Ebvallo-t a felolvasztás után minél hamarabb be kell adni a betegnek.

A felolvasztást és a hígítást követően 15 °C és 25 °C között tárolja. A termék fénytől védendő. Ne fagyassza vissza. Ne sugározza be.

6.4 Különleges tárolási előírások

Az Ebvallo dobozát folyékony nitrogén gőzfázisában, −150 °C-on vagy alacsonyabb hőmérsékleten, közvetlenül a beadásra való előkészítés előtti pillanatig fagyasztva kell tárolni. A mellékelt, folyékony nitrogéngőzt tartalmazó szállítóedény a lezárásától egészen a tervezett beadásig képes fenntartani a megfelelő hőmérsékletet. A hőmérsékletet rendszeresen ellenőrizni kell. Háromszori hőmérséklet-eltérés megengedett, legfeljebb −80 °C-ig.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az Ebvallo 1 ml kinyerhető sejtdiszperziót tartalmazó, ciklo-olefin kopolimerből készült, 2 ml-es, dugóval ellátott injekciós üvegekben kerül kiszerelésre, termoplasztikus elasztomer zárással.

A doboz a beteg számára előírt adagnak megfelelően változó számú (1–6 darab) injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

<u>A gyógyszer kezelése vagy beadása előtti óvintézkedések</u>

Ez a gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz. Az Ebvallo-kezelést végző egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű és szemüveg viselése) a fertőző betegségek lehetséges átvitelének az elkerülése érdekében.

<u>A beadás előtti előkészületek</u>

A beteg személyazonosságának meg kell egyeznie az Ebvallo kísérő tételinformációs lapján (LIS) és a dobozon szereplő betegazonosítókkal (PFPIN és intézményi betegazonosító). A termék és a beteg egyeztetését is el kell végezni; ehhez a LIS-lapon szereplő információkat össze kell vetni 1) a dobozon (az PFPIN- és az FDP-szám) és 2) az injekciós üveg címkéjén (tételszám és a donorazonosító) szereplő információkkal. Ne készítse el és ne adja be az Ebvallo-t, ha a beteg személyazonossága vagy a készítmény és a beteg kapcsolata nem igazolható. A felolvasztás előtt gondoskodjon arról, hogy a szükséges dózisszámítások (lásd 4.2 pont), valamint a dózis elkészítéséhez szükséges anyagok rendelkezésre álljanak, a beteg a helyszínen legyen, illetve klinikai kivizsgálása megtörtént.

A dózis elkészítéséhez szükséges anyagok

- Steril fecskendők:
  - Adagolófecskendő (olyan fecskendőméretet válasszon, amely a szükséges hígítószer [lásd: *A hígítószer elkészítése*] és a sejtdiszperzió térfogatához elegendő)
  - Termékfelszívó fecskendő [olyan fecskendőméretet válasszon, amellyel pontos mérés végezhető, illetve amelynek térfogata elegendő a sejtdiszperzió számított térfogata számára (lásd 4.2 pont)]
- Hígítószer (steril, nem pirogén, különböző elektrolitokat tartalmazó oldatos injekció, 1-es típus, pH 7,4)
- A termék átvitelére szolgáló aszeptikus eszközök (18 G-s, szűrő nélküli fecskendőtűk, menetes luercsatlakozó-adapter, menetes luercsatlakozó-kupak)

A hígítószer elkészítése

- Válassza ki a megfelelő hígítószer-térfogatot (30 ml ≤ 40 kg testsúlyú beteg esetén; 50 ml > 40 kg testtömegű beteg esetén).
- Aszeptikus technikát alkalmazva szívja fel a kiválasztott mennyiségű hígítószert az adagolófecskendőbe.

Felolvasztás

- Az Ebvallo felolvasztási folyamata azt követően kezdődhet meg, hogy a beteg megérkezett a helyszínre, a kivizsgálása pedig megtörtént.
- Vegye ki a dobozt a folyékony nitrogén gőzfázisából (≤ -150 °C).
- Az Ebvallo-t tartalmazó fagyasztott injekciós üveg(ek)et a szennyeződéssel szembeni védelem érdekében a felolvasztás idejére steril tasakba kell tenni, és álló helyzetben, 37 °C-os vízfürdőben vagy száraz olvasztókamrában kell felolvasztani.
- Jegyezze fel a felolvasztás kezdeti idejét. A gyógyszer olvadása közben óvatosan forgassa a termék injekciós üvegét (üvegeit), amíg szemre teljesen fel nem olvad (kb. 2,5–15 perc). A terméket az olvasztás befejezése után azonnal el kell távolítani az olvasztásra használt készülékből.
- A dózis elkészítését a felolvasztás kezdetétől számított 1 órán belül be kell fejezni.
- A felolvasztott vagy elkészített terméket nem szabad visszafagyasztani. Ne sugározza be.

Hígítás és a dózis elkészítése

- Többször óvatosan fordítsa fejre az injekciós üveg(ek)et, amíg a sejtdiszperzió el nem keveredik.
- Aszeptikusan szívja fel a sejtdiszperzió szükséges térfogatát a terméket tartalmazó injekciós üveg(ek)ből egy termékfelszívó fecskendőbe egy 18G méretű, szűrő nélküli tű használatával (lásd 4.2 pont).
- Aszeptikus technikát alkalmazva vigye át a termékfelszívó fecskendőben lévő sejtdiszperziót az adagolófecskendőbe (amely előzőleg hígítószerrel lett feltöltve). Biztosítsa, hogy a teljes mennyiség átkerüljön a termékfelszívó fecskendőből.
- Ellenőrizze a hígított Ebvallo-t az adagolófecskendőben: a sejtdiszperziónak áttetsző, zavaros oldatnak kell lennie. Ha látható csomók jelennek meg, óvatosan forgassa tovább az oldatot. A sejtanyagokból álló kis méretű csomók óvatos kézmozdulatokkal szétoszlathatók.
- Az elkészítés és a beadás során az Ebvallo-t tartsa 15 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten. A dózis elkészítését a felolvasztás kezdetétől számított 1 órán belül be kell fejezni. A beadást az olvasztás kezdetétől számított 3 órán belül be kell fejezni. Az Ebvallo 10% DMSO-t tartalmaz. Az Ebvallo-t a felolvasztás után minél hamarabb be kell adni a betegnek.

<u>Teendők véletlen expozíció esetén</u>

Véletlen expozíció esetén az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni, amelyek a szennyezett bőr lemosását és a szennyezett ruházat eltávolítását is magukba foglalhatják. Az Ebvallo készítménnyel potenciálisan érintkező munkafelületeket és anyagokat megfelelő fertőtlenítőszerrel kell fertőtleníteni.

A gyógyszer ártalmatlanítására vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt Ebvallo-t, valamint minden olyan anyagot, amely kapcsolatba került a gyógyszerrel (szilárd és folyékony hulladék), potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni, és az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi iránymutatásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1700/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. december 16

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

II. MELLÉKLET

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

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

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve

(a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	**Lejárat napja**
A EBV^{+} PTLD-ben szenvedő betegek kezelésére használt tabelekleucel biztonságosságának és hatékonyságának megfelelő nyomon követése érdekében, az MAH évente frissíti a tabelekleucel biztonságosságára és hatékonyságára vonatkozó új információkat.	Évente (éves újraértékeléssel)
Beavatkozással nem járó, engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálat (PASS): Egy megfigyeléses, engedélyezés utáni biztonsági vizsgálat, amely az Epstein–Barr-vírus-pozitív poszttranszplantációs lymphoproliferatív betegségben szenvedő betegek kezelésére valós európai körülmények között használt tabelekleucel biztonságosságának és hatékonyságának a leírására szolgál.	Jegyzőkönyv benyújtása: A forgalomba hozataltól számított 3 hónapon belül A vizsgálat előrehaladásáról szóló jelentések: Évente (éves újraértékeléssel)
A tabelekleucel hosszú távú hatékonyságának és biztonságosságának EBV+ PTLD-ben szenvedő betegeknél történő további jellemzése érdekében az MAH a folyamatban lévő ATA129-EBV-302 vizsgálat végleges eredményeit nyújtja be. Ez a vizsgálat a tabelekleucel multicentrikus, nyílt, 3. fázisú vizsgálata szervátültetésen vagy allogén vérképzősejt-transzplantáción átesett, Epstein–Barr-vírussal összefüggő, a rituximab vagy rituximab és kemoterápia sikertelenségét követő transzplantáció utáni lymphoproliferatív betegségben szenvedő személyek esetében.	Időközi jelentések: Éves újraértékeléssel Végső CSR: 2027. december

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ebvallo $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ sejt/ml diszperziós injekció
tabelekleucel (EBV-specifikus, életképes T-sejtek)

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Allogén, az Epstein–Barr-vírusra (EBV) specifikus T-sejtes immunterápia. Minden egyes injekciós üveg 1 ml kinyerhető térfogatot tartalmaz $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ életképes T-sejt/ml koncentrációjú diszperziós injekció formájában.
Ez a készítmény humán eredetű sejteket tartalmaz.
További információért lásd a tájékoztatót.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: dimetil-szulfoxid, humán szérumalbumin, foszfátpufferelt sóoldat. További információkért lásd a tájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Diszperziós injekció

Egy doboz egyetlen egyszeri adagot tartalmaz (1–6 injekciós üveg), a beteg számára előírt adagnak megfelelően. Minden egyes injekciós üveg 1 ml kinyerhető térfogatot tartalmaz.
A beteg dózisának a kiszámításával kapcsolatos információkért tekintse meg a tényleges koncentrációt, valamint a tételinformációs lapot (LIS).

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Csak azt követően olvassza fel az injekciós üveg(ek)et, hogy a beteg megérkezett és készen áll az adag beadására.
A felolvasztás előtt biztosítsa, hogy:
1. A betegazonosítók, valamint a termék és a beteg közötti kapcsolat meg legyen erősítve
2. A dózisszámítások el legyenek végezve
3. A szükséges anyagok elérhetőek legyenek
4. A beteg készen álljon a dózis beadására

Hígítást követően intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Folyékony nitrogén gőzfázisában, −150 °C-on vagy alacsonyabb hőmérsékleten, közvetlenül a beadásra való előkészítés előtti pillanatig fagyasztva tárolja. Ne fagyassza vissza.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a készítmény humán vérsejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszereket vagy hulladékokat az emberi eredetű anyagok hulladékainak a kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően kell ártalmatlanítani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1700/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

PFPIN:
Intézményi betegazonosító:
Lot:
FDP-szám:
Injekciós üvegek száma:
Tényleges koncentráció: X,X × 10^7 életképes T-sejt/ml
Donorazonosító:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Nem értelmezhető.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

Nem értelmezhető.

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ebvallo $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ sejt/ml diszperziós injekció
tabelekleucel (EBV-specifikus, életképes T-sejtek)
Intravénás alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA, DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

Lot: XXXXXXXXXX
Donorazonosító: XXXX-XXXX-X

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

MFD
allogén

A MINDEN EGYES SZÁLLÍTMÁNYHOZ KÜLÖN MELLÉKELT TÉTELINFORMÁCIÓS LAPON (LIS) FELTÜNTETENDŐ, AZ ADOTT BETEGRE VONATKOZÓ ADATOK

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ebvallo $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ sejt/ml diszperziós injekció
tabelekleucel (EBV-specifikus, életképes T-sejtek)

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

Allogén, az Epstein–Barr-vírusra (EBV) specifikus T-sejtes immunterápia. Minden egyes injekciós üveg 1 ml kinyerhető térfogatot tartalmaz $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ életképes T-sejt/ml koncentrációjú diszperziós injekció formájában.
Ez a készítmény humán eredetű sejteket tartalmaz.

Az alábbiakban megadott tényleges koncentráció a betegdózis kiszámításához használható.

3. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA, VALAMINT A GYÓGYSZER DÓZISA

A BETEG DÓZISÁNAK KISZÁMÍTÁSA

A használt hígítószer térfogata (ml) _____

Beteg testtömege (kg) _____

× céldózis (2×10^6 életképes T-sejt/ttkg) =

Beadandó életképes T-sejtek száma _____

÷

Tényleges koncentráció (életképes T-sejtek/ml) _____

=

A felolvasztott sejtdiszperzióból szükséges térfogat (ml) _____

4. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Csak azt követően olvassza fel az injekciós üveg(ek)et, hogy a beteg megérkezett és készen áll az adag beadására.
A felolvasztás előtt biztosítsa, hogy:
1. A betegazonosítók, valamint a termék és a beteg közötti kapcsolat meg legyen erősítve
2. A dózisszámítások el legyenek végezve
3. A szükséges anyagok elérhetőek legyenek
4. A beteg készen álljon a dózis beadására
Hígítást követően intravénás alkalmazásra.

5. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Ne dobja ki a jelen dokumentumot, az Ebvallo beadásának az előkészítésekor pedig biztosítsa, hogy elérhető legyen.

6. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Folyékony nitrogén gőzfázisában, −150 °C-on vagy alacsonyabb hőmérsékleten, közvetlenül a beadásra való előkészítés előtti pillanatig fagyasztva tárolja. Ne fagyassza vissza.

A szállítás során a szállítás biztonságágának és a termék minőségének a biztosítása a szállítási és szállítmányozási szolgáltató felelőssége. A dózis elkészítésekor meg kell erősíteni, hogy a gyógyszer tárolása valóban −150 °C vagy alacsonyabb hőmérsékleten történt-e. Ezenfelül azt is ellenőrizni kell, hogy a termék az adott beteg számára készült-e; ehhez a jelen dokumentumon szereplő információkat össze kell vetni 1) a dobozon (az PFPIN- és az FDP-szám) és 2) az injekciós üveg címkéjén (tételszám és donorazonosító) szereplő információkkal.

7. LEJÁRATI IDŐ ÉS EGYÉB TÉTELSPECIFIKUS INFORMÁCIÓK

AZ ÁTVETT TÉTELEN SZEREPLŐ INFORMÁCIÓK

A szállítmány a következő legyártott tételt tartalmazza:

Lot		
Donorazonosító		
FDP-szám		
Injekciós üvegek száma		
Tényleges koncentráció (életképes T-sejtek/ml)		
EXP		
A donor/az adományozott sejtek cytomegalovirus (CMV) markerei	IgM-antitestek	
	IgG-antitestek	
	Nukleinsavteszt (NAT)	

TERMÉKTÉTEL HLA PROFILJA (a korlátozások **félkövér piros** színnel szerepelnek)

HLA	1. ALLÉL	2. ALLÉL
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

8. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Ez a készítmény humán vérsejteket tartalmaz. A fel nem használt gyógyszereket vagy hulladékokat az emberi eredetű anyagok hulladékainak a kezelésére vonatkozó helyi irányelveknek megfelelően kell ártalmatlanítani.

9. DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA

BETEGADATOK

Pierre Fabre betegazonosító szám (PFPIN)	
Intézményi betegazonosító	
Beteg testtömege (kg)	
Egységes európai kód (SEC)	

10. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franciaország

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/22/1700/001

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Ebvallo 2,8 × 10^7 – 7,3 × 10^7 sejt/ml diszperziós injekció
tabelekleucel (EBV-specifikus, életképes T-sejtek)

▼Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.
- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ebvallo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ebvallo alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Ebvallo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ebvallo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ebvallo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ebvallo aktív hatóanyaga a tabelekleucel.

A tabelekleucel egy allogén T-sejtes immunterápiás szer. Azért minősül allogén immunterápiás szernek, mivel a gyógyszer előállításához felhasznált vérsejtek olyan emberi donoroktól származnak, akik nincsenek rokoni kapcsolatban a kezelt beteggel. Az Ebvallo-t laboratóriumban állítják elő, Epstein–Barr-vírussal szemben védett, egészséges donor T-sejtjeiből (bizonyos típusú fehérvérsejtjeiből). Ezeket a sejteket személyre szabottan választották ki, hogy megfeleljenek az Ebvallo-t kapó beteg számára. Az Ebvallo beadása injekció formájában történik valamelyik vénába.

Az Ebvallo egy ritka daganatos betegség, a szervátültetés utáni, Epstein–Barr-vírusra pozitív lymphoproliferativ betegség (EBV^+ PTLD) kezelésére szolgál felnőttek, valamint 2 éves és idősebb gyermekek és serdülők esetén. Néhány esetben a betegség csak a szervátültetés után hónapokkal vagy évekkel jelenik meg. Az Ebvallo-t akkor alkalmazzák, amikor a beteg már kapott más gyógyszert, pl. monoklonális antitestet vagy kemoterápiát ennek a betegségnek a kezelésére.

2. Tudnivalók az Ebvallo alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Ebvallo készítményt:
- ha allergiás a tabelekleucelre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) bármely más összetevőjére. Ha úgy gondolja, hogy allergiás lehet, kérje ki a kezelőorvosa tanácsát.

Figyelmeztetések és óvintézkedések
Az Ebvallo alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- korábban szervtranszplantáción vagy csontvelő-transzplantáción esett át, hogy a kezelőorvosa megfigyelhesse a transzplantátum kilökődésének jeleit és tüneteit;
- Ön 65 éves vagy idősebb, hogy a kezelőorvosa figyelhessen a súlyos mellékhatásokra. Az Ebvallo-t idős betegek esetén körültekintően kell alkalmazni.

Az Ebvallo alkalmazása után beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- a tumor fellángolásának a jeleit vagy tüneteit tapasztalja. A daganat elhelyezkedésétől függően az Ebvallo úgy nevezett tumorfellángolási reakciónak nevezett mellékhatást okozhat. A daganat vagy a megnagyobbodott nyirokcsomók hirtelen fájdalmassá válhatnak vagy megnőhetnek, és problémákat okozhatnak a tumor közelében lévő szervekben. A tumorfellángolási reakció általában az Ebvallo beadását követő első néhány napban jelentkezik. Kezelőorvosa az első néhány dózis után ellenőrizni fogja, hogy a daganat vagy a nyirokcsomó elég nagyra nőhet-e ahhoz, hogy problémát okozzon. Kezelőorvosa más gyógyszereket is adhat a tumorfellángolási reakció kezelésére/megelőzésére.

- a graft versus host betegség (GvHD) jeleit vagy tüneteit tapasztalja. A tünetek például a következők lehetnek: bőrkiütés, kóros májenzimszint a vérben, a bőr sárgasága, hányinger, hányás, hasmenés és véres széklet.

- a citokinfelszabadulási szindrómának (CRS) nevezett súlyos immunreakció jeleit és tüneteit tapasztalja, például láz, hidegrázás, alacsony vérnyomás és légszomj.

- egy súlyos immunreakció, az immuneffektor-sejttel összefüggő neurotoxicitás szindróma (ICANS) jeleit és tüneteit tapasztalja, például csökkent tudati éberség, zavartság, görcsrohamok és agyduzzanat.

- az infúzióval kapcsolatos reakció jeleit és tüneteit tapasztalja, amilyen például a láz.

Az Ebvallo egyik összetevője, a dimetil-szulfoxid (DMSO) allergiás reakciót okozhat. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember figyelni fogja az allergiás reakció jeleit és tünetet. Lásd a 2. pont „Az Ebvallo nátriumot és dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmaz” című szakaszát.

Az Ebvallo-ban a fertőző mikrobák jelenlétét is vizsgálják, de a fertőzésnek így is van némi kockázata. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember figyelni fogja a fertőzés jeleit és tünetet, szükség esetén pedig kezelést fog kapni.

Az Ebvallo-kezelést követően nem adhat vért, szervet, szövetet és sejteket.

Egyéb gyógyszerek és az Ebvallo
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a nemrégiben szedett, valamint a szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Mielőtt Ebvallo-kezelésben részesülne, mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, hogy milyen gyógyszereket kap, pl. kemoterápiát vagy kortikoszteroidot. Ha kemoterápiát kap, az befolyásolhatja az Ebvallo hatásosságát. Ha kortikoszteroidot kap, kezelőorvosának csökkentenie kell a kortikoszteroid adagját.

Terhesség, szoptatás és termékenység
Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával. Erre azért van szükség, mert a gyógyszer terhes vagy szoptató nőkre gyakorolt hatása nem ismert, és az károsíthatja a magzatot vagy a

szoptatott gyermeket. Az Ebvallo alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

- Ha terhes, vagy úgy gondolja, hogy az Ebvallo-kezelés elkezdése után teherbe esett, azonnal beszéljen a kezelőorvosával.
- Beszélje át kezelőorvosával a fogamzásgátlás szükségességét.
- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat, vagy azt tervezi, hogy szoptatni fog. Kezelőorvosa ezután segíteni fog Önnek eldönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják az Ebvallo-kezelést – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
Az Ebvallo kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Ha a gyógyszerrel való kezelést követően a gondolkodásában vagy éberségi szintjében változásokat tapasztal, ne vezessen gépjárművet, ne kezeljen gépeket, és azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az **Ebvallo nátriumot és dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmaz**
A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Ez a gyógyszer milliliterenként 100 mg dimetil-szulfoxidot (DMSO-t) tartalmaz. Lásd a 2. pont „Figyelmeztetések és óvintézkedések”.

3. Hogyan kell alkalmazni az Ebvallo-t?

Az Ebvallo dózisát minden esetben egy orvos vagy egy egészségügyi szakember fogja beadni Önnek valamelyik kezelőközpontban.

Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember vénán keresztül fecskendezi be Önnek az Ebvallo-t. Ez injekciónként általában 5-10 percet vesz igénybe.

A kezelési ciklusok 35 napból állnak. Három héten keresztül heti 1 injekciót kap, amit körülbelül 2 hetes megfigyelési időszak követ, hogy kideríthessék, szüksége van-e egynél több ciklusra. Kezelőorvosa az alapján határozza meg a ciklusok számát, hogy a betegsége hogyan reagál az Ebvallo-kezelésre.

Az Ebvallo beadása előtt
Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember minden egyes injekció előtt megvizsgálja a legfontosabb életfunkciókat.

Az Ebvallo beadása után
Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember az injekciót követően kb. 1 órán át ellenőrzi majd a legfontosabb életfunkcióit, például a vérnyomását.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások
Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az Ebvallo beadása után az alábbi mellékhatások bármelyike jelentkezik:

- Tumorfellángolás, amelyhez olyan tünetek párosulnak, mint például a légszomj, a gondolkodás vagy az éberség szintjének megváltozása, fájdalom a daganat helyén, érzékeny, duzzadt nyirokcsomók a tumor helyén, hőemelkedés.
- Graft versus host betegség, amelyhez olyan tünetek párosulnak, mint pl. a bőrkiütés, kóros májenzimek a vérben, a bőr sárgulása, hányinger, hányás, hasmenés és véres széklet.

Egyéb lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori (10 betegből 1-nél többet érinthet)

- Láz
- Hasmenés
- Fáradékonyság
- Hányinger
- Alacsony vörösvértestszám (vérszegénység)
- Csökkent étvágy
- Alacsonyabb nátriumszint a vérben
- Alhasi fájdalom vagy diszkomfortérzés
- Alacsonyabb fehérvérsejtszám a vérben (a neutrofileket is ideértve)
- Magasabb májenzimszint a vérben
- Székrekedés
- Az alkalikus foszfatáz enzim magasabb szintje a vérben
- Alacsonyabb véroxigénszint
- Dehidratáció
- Alacsony vérnyomás
- Orrdugulás
- Bőrkiütés, amely vörös, dudoros vagy gennyes is lehet

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- Szédülés
- Fejfájás
- Alacsonyabb magnézium-, kálium- vagy kalciumszint a vérben
- Viszketegség
- Hidegrázás
- Alacsonyabb fehérvérsejtszám a vérben (limfociták)
- Alacsonyabb fehérvérsejtszám a vérben (neutrofilek), amelyhez láz is párosul
- Izomgyengeség
- Ízületi fájdalom, duzzanat és merevség
- Megnövekedett kreatininszint a vérben
- Sípolás
- Zavartság és tájékozódási nehézségek
- Hátfájás
- Izomfájdalom
- Orr- és torokfertőzés
- Mellkasi fájdalom
- Laktát-dehidrogenáz megemelkedett szintje a vérben
- Vastagbélgyulladás
- Fájdalom
- Alacsonyabb vérlemezkeszám a vérben
- Puffadás
- Delirium
- Csökkent tudati éberség
- Vértolulás

- Tüdőgyulladás
- Álmosság
- Gyors szívverés
- Daganatos fájdalom
- Csökkent fibrinogénszint a vérben (a véralvadásban részt vevő fehérje).
- Flatulencia
- Duzzanat
- Bőrfekély
- Kék bőrszín az alacsony oxigénszint következtében
- Nehéz vagy fájdalmas székletürítés
- Általános fizikális egészségromlás
- Érzéketlenség, zsibbadás vagy égő érzés a kezekben vagy a lábfejekben
- Tüdővérzés
- Bőr elszíneződése
- Bőrfertőzés
- Lágyszövetek pusztulása
- Nem szűnő köhögés

Mellékhatások bejelentése
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ebvallo-t tárolni?

Kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember felel a gyógyszer tárolásáért és bármilyen fel nem használt gyógyszer megfelelő megsemmisítéséért. Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak.
A lejárati idő után (EXP) ne adja be ezt a gyógyszert. A lejárati idő a tételinformációs lapon (LIS) és a dobozon van feltüntetve.

Az Ebvallo készítményt −150 °C-on vagy annál alacsonyabb hőmérsékleten, folyékony nitrogén gőzfázisában fagyasztva tárolják a felhasználáshoz történő felolvasztásig.
A gyógyszert a felolvasztás kezdetétől számított 1 órán belül fel kell olvasztani és fel kell hígítani. A beadást a felolvasztás kezdetétől számított 3 órán belül be kell fejezni.

A felolvasztást és a hígítást követően 15 °C és 25 °C között tárolják. A termék fénytől védendő. Nem fagyasztható, nem besugározható.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ebvallo?
- Az Ebvallo körülbelül $2{,}8 \times 10^7 – 7{,}3 \times 10^7$ sejt/ml koncentrációban tartalmaz tabelekleucelt.
- Egyéb összetevők (segédanyagok): dimetil-szulfoxid, humán szérum albumin, foszfátpufferelt sóoldat. Lásd a 2. fejezetet, „Az Ebvallo nátriumot és dimetil-szulfoxidot (DMSO) tartalmaz”.

Milyen az Ebvallo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?
Az Ebvallo áttetsző, színtelen vagy enyhén sárga színű diszperziós injekció.

Az Ebvallo a beteg számára előírt adagnak megfelelően 1–6 injekciós üveget tartalmazó dobozokban kerül forgalomba. Egy doboz egy adott beteg gyógyszerét tartalmazza. Minden egyes injekciós üveg 1 ml gyógyszert tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Franciaország

Gyártó
PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
Parc industriel de la Chartreuse
81100 Castres
Franciaország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Ezt a gyógyszert „kivételes körülmények" között engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem lehetett teljes körű információt gyűjteni.

Az Európai Gyógyszerügynökség évente felülvizsgál minden, erre a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén ezt a betegtájékoztatót is módosítja.

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Fontos, hogy az Ebvallo beadása előtt a teljes eljárást átolvassa.

A gyógyszer kezelése vagy beadása előtti óvintézkedések

- Ez a gyógyszer humán vérsejteket tartalmaz. Az Ebvallo-kezelést végző egészségügyi szakembereknek megfelelő óvintézkedéseket kell tenniük (kesztyű és szemüveg viselése) a fertőző betegségek lehetséges átvitelének az elkerülése érdekében.

A beadás előtti előkészületek

- A beteg személyazonosságának meg kell egyeznie az Ebvallo kísérő tételinformációs lapján (Lot Information Sheet, LIS) és a dobozon szereplő betegazonosítókkal (PFPIN- és intézményi betegazonosító). A termék és a beteg egyeztetését is el kell végezni; ehhez a LIS-lapon szereplő információkat össze kell vetni 1) a dobozon (az PFPIN- és az FDP-szám) és 2) az injekciós üveg címkéjén (tételszám és a donorazonosító) szereplő információkkal. Ne készítse el és ne adja be az Ebvallo-t, ha a beteg személyazonossága vagy a készítmény és a beteg kapcsolata nem igazolható. A felolvasztás előtt gondoskodjon arról, hogy a szükséges dózisszámítások elkészüljenek, a dózis elkészítéséhez szükséges összes anyag rendelkezésre álljon, a beteg a helyszínen legyen, illetve klinikai kivizsgálása megtörtént.

A dózis kiszámítása

- Az injekciós üvegenkénti sejtkoncentrációra vonatkozó információkat lásd a mellékelt tételinformációs lapon (LIS) és a dobozon.
- Megjegyzés: Az életképes T-sejtek LIS-lapon és a dobozon szereplő koncentrációja az egyes injekciós üvegekben lévő tényleges koncentrációt jelentik. Ez eltérhet az injekciós üveg címkéjén feltüntetett névleges koncentrációtól, amely érték nem használható a dóziskészítési számításokhoz. Minden egyes injekciós üveg 1 ml kinyerhető térfogatot tartalmaz.

A hígítószer elkészítése

- Válassza ki a megfelelő hígítószer-térfogatot (30 ml ≤ 40 kg testsúlyú beteg esetén; 50 ml > 40 kg testtömegű beteg esetén).
- Aszeptikus technikát alkalmazva szívja fel a kiválasztott mennyiségű hígítószert az adagolófecskendőbe.

Felolvasztás

- Az Ebvallo felolvasztási folyamata azt követően kezdődhet meg, hogy a beteg megérkezett a helyszínre, a klinikai kivizsgálása pedig megtörtént.
- Vegye ki a dobozt a folyékony nitrogén gőzfázisából (≤ -150 °C).
- Az Ebvallo-t tartalmazó fagyasztott injekciós üveg(ek)et a szennyeződéssel szembeni védelem érdekében a felolvasztás idejére steril tasakba kell tenni, és álló helyzetben, 37 °C-os vízfürdőben vagy száraz olvasztókamrában kell felolvasztani.
- Jegyezze fel a felolvasztás kezdeti idejét. A gyógyszer olvadása közben óvatosan forgassa a termék injekciós üvegét (üvegeit), amíg szemre teljesen fel nem olvad (kb. 2,5–15 perc). A terméket az olvasztás befejezése után azonnal el kell távolítani az olvasztásra használt készülékből.
- A dózis elkészítését a felolvasztás kezdetétől számított 1 órán belül be kell fejezni.
- A felolvasztott vagy elkészített terméket nem szabad visszafagyasztani. Ne sugározza be.

Hígítás és a dózis elkészítése

- Többször óvatosan fordítsa fejre az injekciós üveg(ek)et, amíg a sejtdiszperzió el nem keveredik.
- Aszeptikusan szívja fel a sejtdiszperzió szükséges térfogatát a terméket tartalmazó injekciós üveg(ek)ből egy termékfelszívó fecskendőbe egy 18G méretű, szűrő nélküli tű használatával.
- Aszeptikus technikát alkalmazva vigye át a termékfelszívó fecskendőben lévő sejtdiszperziót az adagolófecskendőbe (amely előzőleg hígítószerrel lett feltöltve). Biztosítsa, hogy a teljes mennyiség átkerüljön a termékfelszívó fecskendőből.
- Ellenőrizze a hígított Ebvallo-t az adagolófecskendőben: a sejtdiszperziónak áttetsző, zavaros oldatnak kell lennie. Ha látható csomók jelennek meg, óvatosan forgassa tovább az oldatot. A sejtanyagokból álló kis méretű csomók óvatos kézmozdulatokkal szétoszlathatók.
- Az elkészítés és a beadás során az Ebvallo-t tartsa 15 °C és 25 °C közötti hőmérsékleten. A dózis elkészítését a felolvasztás kezdetétől számított 1 órán belül be kell fejezni. A beadást az olvasztás kezdetétől számított 3 órán belül be kell fejezni. Az Ebvallo 10% DMSO-t tartalmaz. Az Ebvallo-t a felolvasztás után minél hamarabb be kell adni a betegnek.

<u>Alkalmazás</u>

- Az Ebvallo-t egyszeri adagként, intravénásan, hígítást követően kell beadni.
- Csatlakoztassa a készítményt tartalmazó fecskendőt a beteg intravénás katétéréhez, majd 5–10 perc alatt adja be.
- Miután az Ebvallo teljesen kiürült a fecskendőből, legalább 10 ml 9 mg/ml koncentrációjú (0,9%-os) nátrium-klorid oldatos injekcióval öblítse át az intravénás infúziós szereléket.

<u>Teendők véletlen expozíció esetén</u>

Véletlen expozíció esetén az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi irányelveket kell követni, amelyek a szennyezett bőr lemosását és a szennyezett ruházat eltávolítását is magukba

foglalhatják. Az Ebvallo készítménnyel potenciálisan érintkező munkafelületeket és anyagokat megfelelő fertőtlenítőszerrel kell fertőtleníteni.

A gyógyszer ártalmatlanítására vonatkozó óvintézkedések

A fel nem használt Ebvallo-t, valamint minden olyan anyagot, amely kapcsolatba került a gyógyszerrel (szilárd és folyékony hulladék), potenciálisan fertőző hulladékként kell kezelni, és az emberi eredetű anyagok kezelésére vonatkozó helyi iránymutatásoknak megfelelően kell ártalmatlanítani.