

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ frumur/ml stungulyf, ördreif

2. INNIHALDSLÝSING

2.1 Almenn lýsing

Ebvallo (tabelecleucel) er ósamgena T-frumu ónæmismeðferð sem er sértæk fyrir Epstein-Barr veiru (EBV) og miðar á og útrýmir EBV-jákvæðum frumum með hætti sem takmarkast við vefjaflokkasameind manna (human leukocyte antigen [HLA]-restricted). Tabelecleucel er framleitt úr T-frumum sem safnað er úr mönnum. Hver Ebvallo lota er prófuð með tilliti til sértækni til þess að sundra EBV⁺ markfrumum, takmörkunar á sértækri sundrun T-frumu HLA og sannprófunar á lítilli svörun við ósamgena áreiti. Ebvallo lota er valin fyrir hvern sjúkling úr fyrirbyggjandi lyfjabirgðum á grundvelli viðeigandi HLA-takmörkunar.

2.2 Innihaldslýsing

Hvert hettuglas inniheldur 1 ml af gefanlegu magni af Ebvallo með þéttina $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ lífvænar T-frumur/ml stungulyfi, ördreif. Magnbundnar upplýsingar um raunþétti, HLA-snið og útreikning á skammti sjúklings eru veittar á upplýsingablaði um lotuna (LIS) sem fylgir með í ílátinu sem notað var til að flytja lyfið.

Heildarfjöldi hettuglása í hverri öskju (á bilinu 1 hettuglas til 6 hettuglös) samsvarar skammtaþörf hvers sjúklings fyrir sig, með hliðsjón af líkamsþyngd sjúklingsins (sjá kafla 4.2 og 6.5).

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 100 mg af dímetýlsúlfoxíði (DMSO) í hverjum ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, ördreif
Hálf gagnsæ, litlaus eða örlítið gulleit frumuördreif.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ebvallo er ætlað sem einlyfjameðferð hjá fullorðnum sjúklingum og börnum 2 ára og eldri með eitilfrumnaþjónu sjúkdóm eftir ígræðslu sem er jákvæður fyrir Epstein-Barr veiru (EBV⁺ PTLT) sem er endurkominn eða sem svarar ekki meðferð og sem hafa fengið að minnsta kosti eina meðferð áður. Hjá sjúklingum sem hafa fengið ígræðslu líffæris (solid organ) felur fyrri meðferð í sér krabbameinslyfjameðferð, nema krabbameinslyfjameðferð eigi ekki við.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Ebvallo skal gefið undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð krabbameins í stýrðu umhverfi þar sem fullnægjandi aðstaða er til staðar til að meðhöndla aukaverkanir, þar með talið aukaverkanir sem krefjast brýnna aðgerða.

Skammtar

Meðferðin samanstendur af mörgum skömmtum til inndælingar sem innihalda ördreifingu með lífvænum T-frumum í einu eða fleiri hettuglösum.

Ráðlagður skammtur af Ebvallo inniheldur 2×10^6 lífvænar T-frumur á hvert kg líkamsþyngdar sjúklings.

Skammtaútreikningur

Þyngd sjúklings (kg) $\times$ marksskammtur (2×10^6 lífvænar T-frumur/kg) = Lífvænar T-frumur sem á að gefa

Lífvænar T-frumur sem á að gefa $\div$ Raunþéttni (lífvænar T-frumur/ml)* = Nauðsynlegt magn þíðrar frumuördreifingu (ml)**

*Sjá meðfylgjandi upplýsingablað um lotuna (LIS) og öskjuna til að fá upplýsingar um raunþéttni frumna í hverju hettuglasi.

**Magn þíðrar frumuördreifingu þarf að þynna, sjá kafla 6.6.

Athugið: Þéttni lífvænna T-frumna á upplýsingablaðinu um lotuna og öskjunni er raunþéttni í hverju hettuglasi. Hún getur verið frábrugðin nafnþéttinni sem tilgreind er á merkimiðanum á hettuglasinu, sem á ekki að nota við útreikninga á skammti. Hvert hettuglas inniheldur 1 ml af gefanlegu magni.

Lyfið er gefið í mörgum 35 daga lotum þar sem sjúklingar fá Ebvallo á dögum 1, 8 og 15 og síðan er haft eftirlit með þeim fram að degi 35. Svörun er metin í kringum dag 28.

Fjöldi lota af lyfinu sem ætlunin er að gefa ræðst af svörun við meðferðinni sem sýnd er í töflu 1. Ef sjúklingar ná ekki heildar- eða hlutasvörun má skipta yfir í Ebvallo lotu með annarri HLA-takmörkun (allt að 4 mismunandi takmörkunum) sem valin er úr fyrirbyggjandi lyfjabirgðum.

Tafla 1: Meðferðarreiknirit

Svörun (Response observed) ^a	Aðgerð
Full svörun (complete response, CR)	Gefið aðra lotu af Ebvallo með sömu HLA-takmörkun. Ef sjúklingurinn nær 2 samfelldum fullum svörum (hámarkssvörun) er frekari meðferð með Ebvallo ekki ráðlögð.
Hlutasvörun (partial response, PR)	Gefið aðra lotu af Ebvallo með sömu HLA-takmörkun. Ef sjúklingurinn nær 3 samfelldum hlutasvörum (hámarkssvörun) er frekari meðferð með Ebvallo ekki ráðlögð.
Stöðugur sjúkdómur (stable disease, SD)	Gefið aðra lotu af Ebvallo með sömu HLA-takmörkun. Ef síðari lotan leiðir til annars tilviks af stöðugum sjúkdómi, skal gefa Ebvallo með annarri HLA-takmörkun.
Framsækinn sjúkdómur (progressive disease, PD)	Gefið aðra lotu af Ebvallo með annarri HLA-takmörkun.
Óljós svörun (indeterminate response, IR)	Gefið aðra lotu af Ebvallo með sömu HLA-takmörkun. Ef síðari lotan leiðir til annars tilviks af óljósri svörun, skal gefa Ebvallo með annarri HLA-takmörkun.

^a Full svörun í lok lotu og síðan hlutasvörun eða önnur svörun í einhverri af síðari lotum telst vera framsækinn sjúkdómur.

Eftirlit

Ráðlagt er að mæla lífsmörk rétt fyrir hverja Ebvallo inndælingu, innan 10 mínútna eftir að inndælingunni lýkur og 1 klst. eftir að inndælingin var hafin (sjá kafla 4.4).

Skammtur fellur úr

Ef sjúklingur missir af skammti á að gefa skammtinn sem féll úr eins fljótt og mögulegt er.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum ≥ 65 ára (sjá kafla 5.1). Nota skal Ebvallo með varúð hjá öldruðum (sjá kafla 4.4).

Skert lifrar- og nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Skammtar og lyfjagjöf hjá börnum 2 ára og eldri eru eins og hjá fullorðnum sjúklingum.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Ebvallo hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Ebvallo er eingöngu til notkunar í bláæð.

Lyfjagjöf

- Gefa skal Ebvallo sem stakan skammt í bláæð eftir þynningu.
- Tengja skal sprautuna með tilbúna lyfinu við bláæðalegg sjúklingsins og dæla því inn á 5 til 10 mínútum.
- Þegar öllu magninu af Ebvallo hefur verið dælt úr sprautunni, skal skola bláæðaslönguna með ≥ 10 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Sjá nákvæmar leiðbeiningar um blöndun, útsetningu fyrir slysni og förgun lyfsins í kafla 6.6.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Fara þarf eftir kröfum um rekjanleika þegar um er að ræða lyf fyrir meðferðarnýjungar sem byggð eru á frumum. Til að tryggja rekjanleika skal geyma heiti lyfsins, lotunúmer og nafn sjúklingsins sem fékk meðferðina í 30 ár eftir fyrningardagsetningu lyfsins.

Æxlisertingarviðbrögð (tumour flare reaction, TFR)

Æxlisertingarviðbrögð hafa komið fyrir við notkun Ebvallo, venjulega á fyrstu dögnum eftir meðferðina. Æxlisertingarviðbrögð lýsa sér sem bráð bólguviðbrögð á æxlisstað sem geta falið í sér skyndilega og sársaukafulla aukningu á stærð æxlisins eða stækkun eitla sem sjúkdómurinn hefur áhrif á. Æxlisertingarviðbrögð geta líkt eftir versnun sjúkdóms.

Sjúklingar með mikla æxlisbyrði fyrir meðferð eiga á hættu að fá veruleg æxlisertingarviðbrögð. Fylgikvillar (t.d. andnað og vitræn truflun) geta komið upp vegna massaáhrifa, þ.m.t. vegna

samþjöppunar/teppu í aðliggjandi líffærum, allt eftir staðsetningu æxlisins eða eitlakvillans. Áður en sjúklingum er gefið Ebvallo má íhuga gjöf verkjalyfja, bólgueyðandi gígtarlyfja (NSAID) eða staðbundna geislameðferð þegar staðsetning æxlisins gæti hugsanlega leitt til fylgikvilla. Hafa skal náð eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um æxlisertingarviðbrögð, sérstaklega í fyrstu lotu.

Hýsilsótt (graft-versus-host disease, GvHD)

Tilkynnt hefur verið um hýsilsótt eftir meðferð með Ebvallo. Þetta tengist hugsanlega því að dregið hefur verið úr ónæmisbælandi meðferð eða hún stöðvuð til að bregðast við eitilfrumnafjölgunarsjúkdómi, frekar en beinni verkun Ebvallo. Íhuga skal ávinninginn af meðferð með Ebvallo á móti hættunni á hugsanlegri hýsilsótt. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um hýsilsótt eins og húðútbrot, óeðlilegra lifrarensíma í blóði, gulu, ógleði, uppkasta, niðurgangs og blóðugra hægða.

Höfnun ígræddra líffæra (solid organ)

Tilkynnt hefur verið um höfnun ígræddra líffæra eftir meðferð með Ebvallo. Meðferð með Ebvallo getur aukið hættuna á höfnun hjá líffæraþegum sem fengu ígrætt líffæri Þetta tengist hugsanlega því að dregið hefur verið úr ónæmisbælandi meðferð eða hún stöðvuð til að bregðast við eitilfrumnafjölgunarsjúkdómi, frekar en beinni verkun Ebvallo. Fyrir meðferð skal íhuga ávinninginn af meðferð með Ebvallo á móti hættunni á hugsanlegri höfnun ígrædds líffæris. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um höfnun ígrædds líffæris.

Höfnun beinmergsígræðslu

Hugsanleg hætta er á höfnun beinmergsígræðslu af völdum vessabundinna eða frumumiðlaðra ónæmisviðbragða. Ekki hefur verið greint frá neinu tilviki um höfnun beinmergsígræðslu í klínískum rannsóknum. Fylgjast skal með teiknum og einkennum um höfnun beinmergsígræðslu hjá sjúklingum.

Boðefnafár (cytokine release syndrome, CRS)

Tilkynnt hefur verið um boðefnafár eftir meðferð með Ebvallo. Hafa skal eftirlit með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um boðefnafár eins og hita, kuldahrolls, lágþrýstings og súrefnisskorts. Greining á boðefnafári krefst þess að aðrar orsakir altækrar bólgusvörunar séu útilokaðar, þar með talið sýking. Meðhöndla skal boðefnafár samkvæmt ákvörðun læknisins á grundvelli klínískra einkenna sjúklingsins.

Heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS)

Tilkynnt hefur verið um heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum eftir meðferð með Ebvallo. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna ICANS, eins og skertrar meðvitundar, ringlunar, floga og heilabjúgs. Greining á ICANS krefst þess að aðrar orsakir séu útilokaðar.

Innrennslistengd viðbrögð

Eftir inndælingu Ebvallo hefur verið tilkynnt um innrennslistengd viðbrögð, svo sem hita og brjóstverk sem ekki tengist hjarta. Hafa skal eftirlit með sjúklingum í að minnsta kosti 1 klukkustund eftir meðferð með tilliti til teikna og einkenna um innrennslistengd viðbrögð.

Ofnæmisviðbrögð

Alvarleg ofnæmisviðbrögð, þar með talið bráðafnæmi, geta komið fyrir vegna dímetýlsúlfoxíðs (DMSO) í Ebvallo.

Dreifing smitefna

Ebvallo er fengið úr blóðfrumum manna. Gjafar eru skimaðir og hafa mælst neikvæðir fyrir smitefnum og sjúkdómum sem máli skipta, þar á meðal HBV, HCV og HIV. Þrátt fyrir að tabelecleucel lotur séu prófaðar með tilliti til smitleysis, berfryminga (mycoplasma) og aðskotaefna er hætta á dreifingu smitefna til staðar.

Sumar tabelecleucel-lotur eru framleiddar úr gjöfum sem eru jákvæðir fyrir stórfrumuveiru (cytomegalovirus, CMV). Allar lotur eru prófaðar til að tryggja að engin aðskotaefni séu til staðar, þar með talið stórfrumuveira. Meðan á klínískri þróun stóð voru tabelecleucel-lotur sem fengnar voru frá gjöfum sem voru jákvæðir fyrir stórfrumuveiru gefnar sjúklingum sem voru neikvæðir fyrir stórfrumuveiru þegar viðeigandi lota úr gjafa sem var sermineikvæður fyrir stórfrumuveiru var ekki tiltæk, engin mótefnavending kom fram hjá þessum undirhópi.

Heilbrigðisstarfsmenn sem gefa Ebvallo verða því að hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til einkenna um sýkingar eftir meðferð og meðhöndla þær á viðeigandi hátt ef þörf krefur.

Gjöf blóðs, líffæra, vefja og frumna

Sjúklingar sem fá meðferð með Ebvallo mega ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur til ígræðslu.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Aldraðir

Eingöngu takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um aldraða. Með hliðsjón af fyrirliggjandi upplýsingum er hugsanlegt að aldraðir (≥ 65 ára) séu í aukinni hættu á að fá alvarlegar aukaverkanir sem hafa í för með sér sjúkrahússinnlög til lengri eða skemmri tíma, geðræn vandamál, æðasjúkdóma og sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra. Nota skal Ebvallo með varúð hjá öldruðum sjúklingum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Ónæmisbælandi og frumuskemmandi meðferðir

Tiltekin lyf sem eru gefin samhliða eða hafa nýlega verið gefin, þ.m.t. meðferð með krabbameinslyfjum (altæk eða í mænuvökva), meðferðir byggðar á mótefnum gegn T-frumum, ljósameðferð á blóði utan líkama (extracorporeal photopheresis) eða meðferð með brentuximab vedotini gætu hugsanlega haft áhrif á virkni Ebvallo. Ebvallo má aðeins gefa eftir nægilega langan útskolunartíma slíkra efna.

Hjá sjúklingum sem eru á langvarandi barksterameðferð skal minnka skammt þessara lyfja eins mikið og hægt er ef það er klínískt öruggt og viðeigandi, ekki er ráðlagt að gefa meira en 1 mg/kg á dag af prednisóni eða samsvarandi lyfi. Ebvallo hefur ekki verið metið hjá sjúklingum sem fá stærri skammta af barksterum en 1 mg/kg á dag af prednisóni eða samsvarandi lyfi.

Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingar cíklosporín, takrólímus, sírólímus og aðra ónæmisbælandi meðferð í lægsta skammti sem talinn var klínískt öruggur og viðeigandi.

Mótefni sem miða á CD20

Þar sem lýsandi *in vitro* gögn sýndu vöntun á CD20 tjáningu á tabecleruceli er ekki búist við að mótefna meðferðir gegn CD20 hafi áhrif á virkni tabeclerucels.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun tabeclerucels á meðgöngu. Engar dýrarannsóknir á eiturverkunum á æxlun og þroska hafa verið gerðar með tabecleruceli. Ekki er þekkt hvort tabeclerucel geti borist til fósturs eða valdið skaða á fóstri þegar það er gefið á meðgöngu. Eðvallo er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir. Upplýsa skal þungaðar konur um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar um útsetningu til að hægt sé að ráðleggja um tímalengd notkunar getnaðarvarna eftir meðferð með Eðvallo.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort tabeclerucel skilst út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir nýburann eða ungbarnið. Upplýsa skal konur með barn á brjósti um hugsanlega áhættu fyrir barn sem er á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með tabecleruceli.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif tabeclerucels á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Eðvallo hefur dálítill áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla, t.d. sundl, þreytu (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Algengustu aukaverkanirnar voru hiti (31,1%), niðurgangur (26,2%), þreyta (23,3%), ógleði (18,4%), blóðleysi (16,5%), minnkuð matarlyst (15,5%), blóðnatríumlækkun (15,5%), kviðverkur (14,6%), fækkun daufkyrninga (14,6%), fækkun hvítra blóðkorna (14,6%), hækkaður aspartatamínótransferasi (13,6%), hægðatregða (12,6%), hækkaður alanínamínótransferasi (11,7%), hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði (11,7%), súrefnisskortur (11,7%), vessaburrð (10,7%), lágþrýstingur (10,7%), nefstífla (10,7%) og útbrot (10,7%). Alvarlegustu aukaverkanirnar voru æxlisertingarviðbrögð (1%) og hýsilsótt (4,9%).

Tafla yfir aukaverkanir

Öryggisgagnagrunnurinn samanstendur af gögnum frá 340 sjúklingum (með EBV⁺ PTLN og aðra EBV-tengda sjúkdóma) úr klíniskum rannsóknum, rannsóknaráætlun með auknum aðgangi (expanded access protocol) og beiðnum um notkun í sérstökum tilvikum (compassionate use). Tíðni aukaverkana var reiknuð út hjá 103 sjúklingum úr ALLELE-rannsókninni og rannsókninni EBV-CTL-201 þar sem öllum tilvikum (alvarlegum og ekki alvarlegum) var safnað saman. Aðeins var safnað saman alvarlegum tilvikum í því sem eftir stóð af klínísku þróunaráætluninni. Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um í klíniskum rannsóknum eru sýndar í töflu 2 hér fyrir neðan. Aukaverkanirnar eru taldar upp samkvæmt líffæraflokki og tíðni. Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög

algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Tafla 2: Aukaverkanir sem fram hafa komið við notkun Ebvallo

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarvegjar Sýking í húð	Algengar Algengar
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Verkur í æxli Æxlisertingarviðbrögð	Algengar Algengar
Blóð og eitlar	Blóðleysi Daufkyrningafæð með hita	Mjög algengar Algengar
Ónæmiskerfi	Hýsilsótt ^a	Algengar
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst Blóðnatríumlækkun Vessaþurrð Blóðmagnesiumlækkun Blóðkalíumlækkun Blóðkalsíumlækkun	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar Algengar Algengar
Geðræn vandamál	Ringlunarástand Óráð Vistarfirring	Algengar Algengar Algengar
Taugakerfi	Sundl Höfuðverkur Minnkuð meðvitund Svefndrungi Útlægur skyntaugakvilli	Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar
Hjarta	Hraðtaktur	Algengar
Æðar	Lágþrýstingur Hitakóf Blámi	Mjög algengar Algengar Algengar
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Súrefnisskortur Nefstífla Öngljóð Lungnabólga Hóstaheilkenni í efri hluta öndunarvegjar Lungnablæðing	Mjög algengar Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar
Meltingarfæri	Niðurgangur Ógleði Kviðverkur ^b Hægðatregða Ristilbólga Þaninn kviður Vindgangur Sársaukafullar eða erfiðar hægðir	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar
Húð og undirhúð	Útbrot ^c Kláði Sár á húð Vanlitun húðar	Mjög algengar Algengar Algengar Algengar
Stoðkerfi og bandvefur	Vöðvaslappleiki Liðverkir Bakverkur Vöðvaþrautir Liðbólga Stífleiki í liðum Drep í mjúkvef	Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti Þreyta Kuldahrollur Brjóstverkur ^d Verkur Staðbundinn bjúgur	Mjög algengar Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkun	Tíðni
	Versnandi heilsufar	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Fækkun daufkyrninga Fækkun hvítra blóðkorna Hækkaður aspartatamínótransferasi Hækkaður alanínamínótransferasi Hækkaður alkalískur fosfatasi í blóði Fækkun eítílfrumna Hækkað kreatínín í blóði Hækkaður laktatdehýdrógenasi í blóði Fækkun blóðflagna Lækkað fibrínógen í blóði	Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Mjög algengar Algengar Algengar Algengar Algengar Algengar
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Bjúgur eftir aðgerð	Algengar

^a Hýsilsótt (GvHD) felur í sér hýsilsótt í meltingarvegi, hýsilsótt í lifur, dröfnuörðuútbrot (hýsilsótt í húð)

^b Kviðverkur felur í sér kviðverk, óþægindi í kvið, kviðverk í neðri hluta kviðar

^c Útbrot fela í sér útbrot, roðaútbrot, dröfnuörðuútbrot, graftarbóluútbrot

^d Brjóstverkur felur í sér brjóstverk frá stoðkerfi, brjóstverk sem ekki er frá hjarta

Lýsing á völdum aukaverkunar

Æxlisertingarviðbrögð

Greint var frá æxlisertingarviðbrögðum hjá einum sjúklingi (1%). Tilvikið var af 3. stigi og sjúklingur náði sér af því. Tilvikið kom upp sama dag og lyfjagjöf átti sér stað og stóð yfir í 60 daga.

Hýsilsótt

Greint var frá hýsilsótt hjá fimm sjúklingum (4,9%). Tveir sjúklingar (40%) fengu hýsilsótt af 1. stigi, einn sjúklingur (20%) af 2. stigi, einn sjúklingur (20%) af 3. stigi og einn sjúklingur (20%) af 4. stigi. Ekki var greint frá banvænum tilvikum. Fjórir sjúklingar (80%) náðu sér af hýsilsótt. Miðgildi tíma fram til þess að ofangreind aukaverkun kom fram var 42 dagar (bil: 8 til 44 dagar). Miðgildi tíma sem ofangreind aukaverkun stóð yfir var 35 dagar (bil: 7 til 133 dagar).

Ónæmissvörun

Ónæmissvörun er hugsanleg við notkun Ebvallo. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi sem benda til þess að hugsanleg ónæmissvörun við Ebvallo hafi áhrif á öryggi eða verkun lyfsins.

Börn

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga á barnsaldri (sjá kafla 5.1). Átta sjúklingar voru ≥ 2 til < 6 ára, 16 sjúklingar voru ≥ 6 til < 12 ára, 17 sjúklingar voru ≥ 12 til < 18 ára. Tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum var svipaður og hjá fullorðnum. Aukaverkanirnar hækkaður alanínamínótransferasi, hækkaður aspartatamínótransferasi og bein- og mergbólga voru tilkynntar sem alvarlegar hjá börnum eingöngu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engar upplýsingar liggja fyrir um ofskömmun Ebvallo.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XL09.

Verkunarháttur

Ebvallo er ósamgena T-frumu ónæmismeðferð sem er sértæk fyrir Epstein-Barr veiru (EBV) og miðar á og útrýmir EBV-sýktum frumum með hætti sem takmarkast við vefjaflokkasameind manna (HLA). Ebvallo hefur sambærilegan verkunarhátt og sést hjá innlægum T-frumum í blóðrás hjá gjöfunum sem lyfið er unnið úr. T-frumuviðtaki hvers einræktarhóps í Ebvallo ber kennsl á EBV-peptíð í flóka með sértækri HLA-sameind á yfirborði markfrumna (takmarkandi HLA-samsætan) og gerir lyfinu kleift að beita frumuskemmandi virkni gegn EBV-sýktum frumum.

Lyfhrif

Í fjölda klínískra rannsókna breyttust gildi altæku frumuboðefnanna IL-1 β , IL-2, IL-6 og TNF α ekki marktækt frá upphafsgildi eftir gjöf Ebvallo.

Verkun og öryggi

ALLELE er yfirstandandi, fjölsetra, opin, einarma 3. stigs rannsókn hjá 43 fullorðnum sjúklingum og börnum með EBV⁺ PTLD eftir ígræðslu líffæra (SOT) eða ígræðslu blóðmyndandi frumna (HCT) þar sem fyrri meðferð hefur brugðist. Sjúklingum var raðað í forskilgreinda hópa með hliðsjón af gerð ígræðslu og meðferðarbresti við fyrri meðferð við EBV⁺ PTLD. SOT-hópurinn (29 sjúklingar) samanstóð af sjúklingum sem höfðu fengið ígrætt líffæri þar sem einlyfja meðferð með rituximabi hafði brugðist (13 sjúklingar) og sjúklingum sem höfðu fengið ígrætt líffæri þar sem meðferð með rituximabi ásamt krabbameinslyfjameðferð hafði brugðist (SOT R+C, 16 sjúklingar). HCT-hópurinn (14 sjúklingar) samanstóð af sjúklingum sem höfðu fengið ígræðslu blóðmyndandi frumna þar sem meðferð með rituximabi hafði brugðist. Sjúklingar sem uppfylltu inntökuskilyrði í rannsóknina höfðu áður fengið ígræðslu blóðmyndandi frumna eða ígræðslu líffæra (nýru, lifur, hjarta, lungu, bris, smáþarmar eða hvaða samsetningu sem er), greiningu á EBV⁺ PTLD sem staðfest var með vefjasýni og eru með sjúkdóm sem er mælanlegur með röntgenmynd, og fyrri einlyfjameðferð með rituximabi eða rituximabi auk hvers kyns krabbameinslyfjameðferðar sem gefin var samhliða eða í kjölfarið til meðferðar á EBV⁺ PTLD hefur brugðist. Samsetning krabbameinslyfjameðferðar sem oftast var gefin var cýklófosfamíð, doxórúbisínhydróklóríð, vinkristínsúlfat og prednisón. Sjúklingar með hýsilsótt af stigi ≥ 2 , virkan eitilfrumnafrjölunarjúkdóm eftir ígræðslu (PTLD) í miðtaugakerfi, Burkitt-eitilæxli, hefðbundið Hodgkins-eitilæxli eða einhverja tegund af T-frumu eitilæxli voru útilokaðir. Sjúklingar fengu hefðbundna fyrirbyggjandi veirumeðferð þar til 30 dögum eftir síðasta skammtinn af Ebvallo. Í töflu 3 koma fram lýðfræðiupplýsingar og eiginleikar við upphaf rannsókna hjá SOT R+C- og HCT-hópnum.

Tafla 3: Samantekt á lýðfræðiupplýsingum og eiginleikum við upphaf rannsókna í ALLELE hjá SOT R+C- og HCT-hópnum

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^{a,b}	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Eftir rituximab og krabbameins-lyfjameðferð (N = 16)	Eftir rituximab (N = 14)
Aldur		
Miðgildi ára (lágmark, hámark)	39,2 (16,7; 81,5)	51,9 (3,2; 73,2)
Karl, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
ECOG-skor (aldur ≥ 16)^c		
sjúklingar í aldurshópnum	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^{a,b}	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Eftir rituximab og krabbameins-lyfjameðferð (N = 16)	Eftir rituximab (N = 14)
Vantar	1 (6,3)	0
Lansky-skor (aldur < 16)^c		
sjúklingar í aldurshópnum	0	1
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
Hækkað LDH (aldur ≥ 16), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
PTLD-aðlagður stuðull um horfur^d (aldur ≥ 16), n (%)		
Lítill áhætta	1 (6,3)	1 (7,7)
Miðlungsmikil áhætta	6 (37,5)	6 (46,2)
Mikil áhætta	8 (50,0)	6 (46,2)
Tíðni ekki þekkt	1 (6,3)	0
PTLD formfræði/vefjafræði, n (%)		
DLBCL	10 (62,5)	10 (71,4)
Annað ^e	4 (25,0)	3 (21,4)
Plasmakímfrumu eitilæxli	2 (12,5)	1 (7,1)
Sjúkdómur utan eitla (extranodal)	13 (81,3)	9 (64,3)
Fyrri meðferðir		
Miðgildi fjölda fyrri altækra meðferða (lágmark, hámark)	2,0 (1; 5)	1,0 (1; 4)
Rituximab einlyfjameðferð, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Rituximab einlyfjameðferð sem fyrstavalmeðferð, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Meðferðaráætlun sem fól í sér krabbameinslyfjameðferð ^f , n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DLBCL = dreift B-stórfrumueitilæxli; EBV⁺ PTLD = eitilfrumna fjölgunarsjúkdómur eftir ígræðslu sem er jákvæður fyrir Epstein-Barr veiru; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HCT = ígræðsla blóðmyndandi frumna; LDH = laktatdehýdrógenasi; SOT = ígræðsla líffæris; SOT R+C = sjúklingar sem höfðu fengið ígrætt líffæri þar sem meðferð með rituximabi og krabbameinslyfjameðferð hafði brugðist

^a Sjúklingar fengu að minnsta kosti einn skammt af Ebvallo.

^b Tegundir af ígræðslu líffæris voru ígræðsla á nýra, hjarta, lifur, lunga, brisi, þörmum og mörgum innyflum.

^c Hlutfall fyrir ECOG og Lansky-skor var byggt á fjölda sjúklinga í samsvarandi aldurshópi.

^d Sjúkdómsáhætta fyrir sjúklinga með PTLD var metin í upphafi rannsóknar með því að nota stuðul um horfur sem aðlagður var að PTLD (byggður á aldri, ECOG-skori og LDH-gildi í sermi).

^e Formgerðir sem ekki voru greinilega DLBCL eða plasmakímfrumu eitilæxli voru flokkaðar sem Annað og voru í samræmi við PTLD.

^f Krabbameinslyfjameðferðir gætu einnig hafa verið gefnar samhliða rituximabi eða öðrum ónæmismeðferðum.

Aðalendapunktur verkunar var hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate, ORR) fyrir mat samkvæmt óháðri dómnefnd um krabbameinssvörun (independent oncologic response adjudication, IORA), þar sem Lugano-flokkunarviðmið voru notuð með breytingu á viðmiði fyrir svörun eitlakraðameins við ónæmistemprandi meðferð (lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria, LYRIC). Hlutlægt svörunarhlutfall fékkst eftir gjöf Ebvallo með allt að 2 mismunandi HLA-takmörkunum (einum skiptum á takmörkun (restriction switch)). Ebvallo var valið fyrir hvern sjúkling úr fyrirbyggjandi lyfjabirgðum á grundvelli viðeigandi HLA-takmörkunar. Meðferðaráætlunin fólst í því að gefa Ebvallo með inndælingu í bláæð í skammtinum 2×10^6 lífvænar T-frumur/kg á dögum 1, 8 og 15, sem fylgt var eftir með eftirliti fram að degi 35 þar sem svörun var metin í kringum dag 28. Fjöldi meðferðarlota af Ebvallo sem gefnar voru sjúklingum réðst af svörun við meðferðinni eins og sýnt er í töflu 1 (sjá kafla 4.2). Sautján (39,5%) sjúklingar þurftu meðferð með Ebvallo lotu sem hafði aðra HLA-takmörkun (skipti á takmörkun). Af þessum 17 sjúklingum fengu 15 sjúklingar 1 skipti á takmörkun, 2 fengu 2 skipti á takmörkun og 5 (29,4%) sjúklingar fengu fyrstu svörun eftir fyrstu skipti á takmörkun. Í töflu 4 er samantekt á verkunarniðurstöðum hjá SOT R+C- og HCT-hópnum.

Tafla 4: Samantekt á verkunarniðurstöðum í ALLELE frá SOT R+C- og HCT-hópunum

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^a	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Eftir rituximab og krabbameinslyfjameðferð (N = 16)	Eftir rituximab (N = 14)
Hlutlæg svörunartíðni^{b, c}, n (%)		
95% CI	9 (56,3) 29,9; 80,2	7 (50,0) 23,0; 77,0
Besta heildarsvörun^c, n (%)		
Full svörun	5 (31,3)	6 (42,9)
Hlutasvörun	4 (25,0)	1 (7,1)
Stöðugur sjúkdómur	0	3 (21,4)
Framsækinn sjúkdómur	4 (25,0)	2 (14,3)
Ekki metanlegt	3 (18,8)	2 (14,3)
Tími fram að svörun^c (fyrsta fulla svörun eða hlutasvörun)		
Miðgildi (lágmark, hámark) tími fram að svörun, mánuðir	1,1 (0,7; 4,1)	1,0 (1,0; 4,7)
Tímalengd svörunar^c		
Miðgildi (lágmark, hámark) eftirfylgni við svörun, mánuðir	2,3 (0,8; 15,2)	15,9 (1,3; 23,3)
Miðgildi tímalengdar svörunar í mánuðum (95% CI)	15,2 (0,8; 15,2)	23,0 (15,9; NE)
Sjúklingar með varanlega svörun (DOR > 6 mánuðir), n	4	6
Miðgildi tímalengdar fyrir fulla svörun, mánuðir (95% CI)	14,1 (6,8; NE)	23,0 (15,9; NE)

CI = öryggisbil; DOR = tímalengd svörunar; EBV⁺ PTLD = eítílfurumfjölgunarsjúkdómur eftir ígræðslu sem er jákvæður fyrir Epstein-Barr veiru; HCT = ígræðsla blóðmyndandi frumna; NE = ekki hægt að áætla; SOT = ígræðsla líffæris; SOT R+C = sjúklingar sem höfðu fengið ígrætt líffæri þar sem meðferð með rituximabi og krabbameinslyfjameðferð hafði brugðist

^a Sjúklingar fengu að minnsta kosti einn skammt af Ebvallo.

^b Hlutlæg svörunartíðni var það hlutfall sjúklinga sem náðu svörun (fullri svörun eða hlutasvörun).

^c Svörun metin með óháðu mati á krabbameinssvörun samkvæmt IORA (independent oncologic response adjudication).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Á grundvelli takmarkaðra upplýsinga kom ekki fram neinn heildarmunur á verkun á milli sjúklinga ≥ 65 ára og yngri. Sautján sjúklingar voru ≥ 65 til < 75 ára, 3 sjúklingar voru ≥ 75 til < 85 ára, enginn sjúklingur var ≥ 85 ára.

Börn

Börn 2 ára og eldri með EBV⁺ PTLD fengu meðferð með Ebvallo. Átta sjúklingar voru á aldrinum ≥ 2 til < 6 ára, 16 sjúklingar voru ≥ 6 til < 12 ára, 17 sjúklingar voru ≥ 12 til < 18 ára. Með hliðsjón af takmörkuðum upplýsingum voru niðurstöður um verkun og öryggi hjá börnum í samræmi við niðurstöður hjá fullorðnum.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Ebvallo hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð eítílfurumfjölgunarsjúkdóms eftir ígræðslu sem tengist Epstein-Barr veiru (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Við gjöf Ebvallo sýna frumuskemmandi T-eitilfrumur í blóðrásinni sem miða á EBV að miðgildi 1,33-falda fjölgun frá upphafsgildi að hámarksdreifingu. Svarendur sýna að miðgildi 1,74-falda fjölgun á meðan þeir sem ekki sýna svörun sýna að miðgildi 0,67-falda fækkun. Sértek tímasetning þessarar dreifingar er mjög mismunandi á milli sjúklinga en þó hefur verið sýnt fram á að hámarksdreifing hefur fylgni við svörun við Ebvallo.

Ebvallo er lyf sem inniheldur T-frumur sem er fjölgað *ex vivo* og er ekki erfðabreytt. Af þeim sökum er eðli og fyrirhuguð notkun lyfsins slík að hefðbundnar rannsóknir, m.a. á frásogi, dreifingu, umbrotum og útskilnaði, eiga ekki við.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Öryggi og verkun tabelecleucels hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Þó eru áhrif á lyfjahvörf tabelecleucels af völdum skertrar nýrna- eða lifrarstarfsemi talin vera mjög ólíkleg.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Ebvallo samanstendur af T-frumum úr mönnum sem eru ekki erfðabreyttar, þess vegna geta *in vitro* prófanir og rannsóknir með *ex vivo* líkönum eða *in vivo* líkönum ekki metið á nákvæman hátt og spáð fyrir um eiturefnafræðilega eiginleika lyfsins hjá mönnum. Þess vegna hafa hefðbundnar rannsóknir á eiturverkunum, krabbameinsvaldandi áhrifum, eiturverkunum á erfðaeftni, stökkbreytandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun ekki verið gerðar með Ebvallo.

Rannsóknir sem gerðar voru á dýralíkönunum með ónæmisbrest fyrir EBV⁺ PTLD sýndu engin merki um eiturverkanir (t.d. tap á virkni eða þyngdartap) sem tengdust stökum skammti af Ebvallo.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Dímetýlsúlfoxíð
Sermisalbúmin úr mönnum
Fosfatjafnað saltvatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

6 ár þegar það er geymt í gufufasa fljótandi köfnunarefni við $\leq -150^{\circ}\text{C}$. Framleiðsludagsetningu lyfjalotunnar (MFD) er að finna á hettuglasinu. Fyrningardagsetningin er tilgreind á upplýsingablaðinu um lotuna (LIS) og öskjunni.

Lyfið á að þíða og þynna innan 1 klst. frá upphafi þíðingar.

Lyfjagjöf verður að vera lokið innan 3 klst. frá upphafi þíðingar (sjá kafla 6.6).

Ebvallo inniheldur 10% DMSO. Ebvallo skal sprauta sjúkling með eins fljótt og auðið er eftir þíðingu.

Geymið við 15°C til 25°C eftir að þíðingu og þynningu er lokið. Verjið lyfið gegn ljósi. Má ekki frysta á ný. Má ekki geisla.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ebvallo öskjuna þarf að geyma í gufufasa fljótandi köfnunarefnis við $\leq -150^{\circ}\text{C}$ þar til rétt áður en undirbúningur fyrir gjöf er hafinn. Meðfylgjandi ílát með fljótandi köfnunarefnisgufu getur viðhaldið réttu hitastigi frá lokun ílátsins fram að áætlaðri skammtagjöf. Fylgjast skal reglulega með hitastiginu. Þrjár hitabreytingar allt að -80°C eru leyfilegar.

Geymsluskilyrði eftir þíðingu og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ebvallo kemur í 2 ml hettuglössum úr cýkló-ólefin samfjölleðu með hitaþjálu, teygjanlegu loki sem inniheldur 1 ml af gefanlegu magni af frumuörðreifu.

Askjan inniheldur mismunandi fjölda hettuglasa (á bilinu 1 hettuglas til 6 hettuglös), með hliðsjón af þeim skammti sem viðkomandi sjúklingur á að fá.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Ebvallo verða að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (nota hanska og hlífðargleraugu) til þess að forðast hugsanlega útbreiðslu smitsjúkdóma.

Undirbúningur fyrir gjöf

Auðkenni sjúklingsins þarf að samsvara auðkenni sjúklingsins (PFPIN og sjúklingsauðkenni stofnunar) á meðfylgjandi upplýsingablaði um lotuna (LIS) og öskju Ebvallo. Staðfesta þarf samsvörun lyfs og sjúklings með því að bera upplýsingarnar á upplýsingablaðinu um lotuna saman við 1) öskjuna (bera saman PFPIN og FDP-númer) og 2) merkimiða hettuglassins (bera saman lotunúmer og auðkenni gjafa). Ekki má undirbúa eða gefa Ebvallo ef ekki er hægt að staðfesta auðkenni sjúklingsins eða samsvörun lyfs og sjúklings. Áður en lyfið er þítt þarf að tryggja að nauðsynlegum skammtaútreikningum sé lokið (sjá kafla 4.2), að allur búnaður sem þarf til að undirbúa skammtinn sé til staðar og að sjúklingurinn sé kominn á staðinn og hafi gengist undir klínískt mat.

Nauðsynlegur búnaður fyrir undirbúning skammts

- Sæfðar sprautur:
 - Skammtasprauta (veljið sprautustærð sem rúmar nauðsynlegan leysi [sjá *Undirbúningur leysis*] og magn frumudreifunnar)
 - Sprauta til að draga upp lyfið [veljið sprautustærð sem mælir á viðeigandi hátt og rúmar reiknað magn frumudreifunnar sem nota skal (sjá kafla 4.2)]
- Leysir (sæft stungulyf, lausn með mörgum söltum, ekki sótthitavaldandi, gerð I, pH 7,4)
- Smitgátarbúnaður til að flytja lyfið (18G sprautunálar án síu, Luer Lock millistykki, Luer Lock hetta)

Undirbúningur leysis

- Veljið viðeigandi magn af leysi (30 ml fyrir þyngd sjúklings ≤ 40 kg; 50 ml fyrir þyngd sjúklings > 40 kg).
- Dragið valið magn af leysinum upp í skammtasprautuna, að viðhafðri smitgát.

Þíðing

- Hefja má þíðingarferli Ebvallo þegar sjúklingurinn er kominn á staðinn og hefur gengist undir klínískt mat.
- Fjarlægjið öskjuna úr gufufasa fljótandi köfnunarefnis við $\leq -150^{\circ}\text{C}$.

- Frosið hettuglas(-glös) með Ebvallo skal setja í sæfðan poka meðan á þíðingu stendur til varnar gegn mengun og skal þíða upprétt í 37°C vatnsbaði eða með þurrum þíðingarbúnaði.
- Skráið upphaf þíðingartímans. Á meðan lyfið þíðnar á að þyrlla hettuglasinu(-glösunum) með lyfinu varlega þar til það hefur þíðnað að fullu samkvæmt skoðun (u.þ.b. 2,5 til 15 mínútur). Fjarlægja skal lyfið úr þíðingarbúnaðinum strax að lokinni þíðingu.
- Ljúka þarf blöndun skammtsins innan 1 klst. frá upphafi þíðingar.
- Þítt eða blandað lyf má ekki frysta á ný. Má ekki geisla.

Þynning og undirbúningur skammts

- Hvolfið hettuglasinu(-glösunum) varlega þar til frumudreifan hefur blandast.
- Dragið nauðsynlegt magn af frumudreifunni úr meðfylgjandi hettuglasi(-glösunum) upp í sprautuna til að draga upp lyfið með 18G nál án síu, að viðhafðri smitgát (sjá kafla 4.2).
- Flytjið frumudreifuna úr sprautunni til að draga upp lyfið yfir í skammtasprautuna (sem þegar var búið að draga leysi í) að viðhafðri smitgát. Tryggið að allt innihaldið hafi verið flutt úr sprautunni til að draga upp lyfið.
- Skoðið þynnt Ebvallo í skammtasprautunni: frumudreifan á að birtast sem hálf gagnsæ, skýjuð lausn. Ef sýnilegir kekkir koma í ljós skal halda áfram að blanda lausninni varlega saman. Litlir kekkir úr frumuefni ættu að leysast upp með varfærinni blöndun í höndunum.
- Haldið Ebvallo á bilinu 15°C til 25°C meðan á blöndun og gjöf skammtsins stendur. Ljúka þarf blöndun skammtsins innan 1 klst. frá upphafi þíðingar. Ljúka þarf gjöf skammtsins innan 3 klst. frá upphafi þíðingar. Ebvallo inniheldur 10% DMSO. Ebvallo skal sprauta sjúkling með eins fljótt og auðið er eftir þíðingu.

Aðgerðir sem grípa skal til við útsetningu fyrir slysi

Ef útsetning á sér stað fyrir slysi skal fara eftir gildandi reglum um meðhöndlun úrgangs frá efni sem unnið er úr mönnum, sem geta falið í sér skolun á mengaðri húð og fjarlægingu á menguðum fatnaði. Vinnuflæti og efni sem hugsanlega hafa komist í snertingu við Ebvallo þarf að hreinsa með viðeigandi sótthreinsiefni.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfinu er fargað

Meðhöndla verður og farga öllum lyfjaleifum og úrgangi sem hefur komist í snertingu við Ebvallo (föstu efni og vökvum) sem hugsanlega smitandi úrgangi í samræmi við gildandi reglur um meðhöndlun úrgangs frá efni sem unnið er úr mönnum.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1700/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. desember 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD-lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM
UNDANTEKNINGARTILVIK**

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að tryggja fullnægjandi eftirlit með öryggi og verkun tabelecleucels við meðferð sjúklinga með EBV ⁺ PTLD skal markaðsleyfishafi veita árlegar uppfærslur um allar nýjar upplýsingar sem varða öryggi og verkun tabelecleucels.	Árlega (með endurmati)
PASS-rannsóknin (e. non-interventional post-authorisation safety study): Áhorfsrannsókn eftir markaðsleyfi til að lýsa öryggi og virkni tabelecleucels hjá sjúklingum með eítílfrumnafjölgunarsjúkdóm eftir ígræðslu sem er jákvæður fyrir Epstein-Barr veiru við raunverulegar aðstæður í Evrópu.	Skil á rannsóknar- áætlun: innan 3 mánaða frá veitingu markaðsleyfis Framvindu- skýrslur rannsóknar: árlega (með árlegu endurmati)
Til að kortleggja frekar einkenni langtímaverkunar og öryggis tabelecleucels hjá sjúklingum með EBV ⁺ PTLD skal markaðsleyfishafi leggja fram lokaniðurstöður yfirstandandi rannsóknarinnar ATA129-EBV-302: fjölsetra, opin 3. stigs rannsókn með tabelecleucel hjá sjúklingum sem hafa fengið ígræðslu líffæris eða ígræðslu ósamgena blóðmyndandi frumna og eru með eítílfrumnafjölgunarsjúkdóm eftir ígræðslu sem tengist Epstein-Barr veiru, eftir að meðferð með rituximabi eða rituximabi og krabbameinslyfjum hefur brugðist.	Áfangaskýrslur: með árlegu endumati Lokaskýrsla um klínísku rannsóknina: desember 2027

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ frumur/ml stungulyf, ördreifir
tabelecleucel (EBV-sértækar lífvænar T-frumur)

2. VIRK(T) EFNI

Ósamgena T-frumu ónæmismeðferð sem er sértæk fyrir Epstein-Barr veiru (EBV). Hvert hettuglas inniheldur 1 ml af gefanlegu magni í styrkleikanum $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ lífvænar T-frumur/ml stungulyfs, ördreifir.
Lyfið inniheldur frumur úr mönnum.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: dímetýlsúlfoxíð, sermisalbúmín úr mönnum, fosfatjöfnuð saltlausn. Nánari upplýsingar eru í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, ördreifir

Askja inniheldur stakan skammt (á bilinu 1 hettuglas til 6 hettuglös) með hliðsjón af þeim skammti sem viðkomandi sjúklingur á að fá. Hvert hettuglas inniheldur 1 ml af gefanlegu magni. Sjá raunþéttni og upplýsingablað um lotuna (LIS) fyrir útreikning á skammti sjúklings.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Ekki má þíða hettuglas(-glös) fyrr en sjúklingur er kominn á staðinn og bíður eftir skömmtun.

Fyrir þíðingu þarf að tryggja að:

1. auðkenni sjúklings og samsvörun lyfs og sjúklings hafi verið staðfest.
2. skammtaútreikningum sé lokið
3. nauðsynlegur búnaður sé til staðar
4. sjúklingur sé tilbúinn fyrir skömmtun

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið frosið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis við $\leq -150^{\circ}\text{C}$ þar til rétt áður en undirbúningur fyrir gjöf er hafinn. Má ekki frysta á ný.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um meðhöndlun úrgangs frá efni sem unnið er úr mönnum.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1700/001

13. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

PFPIN:
Stofnunarauðkenni sjúklings:
Lotunúmer:
FDP-númer:
Fjöldi hettuglasa:
Raunþéttni: $X.X \times 10^7$ lífvænar T-frumur/ml
Auðkenni gjafa:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á ekki við.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

Á ekki við.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ frumur/ml stungulyf, ördreifa
tabelecleucel (EBV-sértækar lífvænar T-frumur)
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER, AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

Lot XXXXXXXXXXXX
Auðkenni gjafa XXXX-XXXX-X

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNAÐ

MFD
ósamgena

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á UPPLÝSINGABLAÐINU UM LOTUNA (LIS) SEM FYLGIR HVERRI SENDINGU FYRIR EINN SJÚKLING

1. HEITI LYFS

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ frumur/ml stungulyf, ördreifa tabelecleucel (EBV-sértækar lífvænar T-frumur)

2. VIRK(T) EFNI

Ósamgena T-frumu ónæmismeðferð sem er sértæk fyrir Epstein-Barr veiru (EBV). Hvert hettuglas inniheldur 1 ml af gefanlegu magni í styrkleikanum $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ lífvænar T-frumur/ml stungulyfs, ördreifðu.

Lyfið inniheldur frumur úr mönnum.

Nota skal raunþéttni sem tilgreind er hér fyrir neðan til að reikna út skammtinn fyrir sjúklinginn.

3. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA OG SKAMMTUR AF LYFINU

ÚTREIKNINGUR Á SKAMMTI SJÚKLINGS

Magn leysis sem nota skal (ml) _____

Þyngd sjúklings (kg) _____

× markskammtur (2×10^6 lífvænar T-frumur/kg) =

Fjöldi lífvænna T-frumna sem ætlunin er að gefa _____

÷

Raunþéttni (lífvænar T-frumur/ml) _____

=

Nauðsynlegt magn þíddrar frumuördreifðu (ml) _____

4. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Ekki má þíða hettuglas(glös) fyrr en sjúklingur er kominn á staðinn og bíður eftir skömmtun.

Fyrir þíðingu þarf að tryggja að:

1. auðkenni sjúklings og samsvörun lyfs og sjúklings hafi verið staðfest.
2. skammtaútreikningum sé lokið
3. nauðsynlegur búnaður sé til staðar
4. sjúklingur sé tilbúinn fyrir skömmtun

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

5. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Geymið þetta skjal og hafið það aðgengilegt þegar gjöf Ebvallo er undirbúin.

6. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið frosið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis við $\leq -150^{\circ}\text{C}$ þar til rétt áður en undirbúningur fyrir gjöf er hafinn. Má ekki frysta á ný.

Eftirlit er haft með öryggi í flutningum og gæðum lyfsins meðan á sendingu stendur í gegnum þjónustuaðila flutnings og vörusendinga. Við undirbúning skammta þarf að staðfesta að lyfið hafi verið geymt við $\leq -150^{\circ}\text{C}$. Að auki þarf að staðfesta samsvörun lyfs og sjúklings með því að bera upplýsingarnar á þessu skjali saman við 1) öskjuna (bera saman PFPIN og FDP-númer) og 2) merkimiða hettuglassins (bera saman lotunúmer og auðkenni gjafa).

7. FYRNINGARDAGSETNING OG AÐRAR SÉRTÆKAR UPPLÝSINGAR UM LOTU

UPPLÝSINGAR UM AFGREIDDA LOTU

Eftirfarandi lota var framleidd og fylgir þessari sendingu:

Lotunúmer		
Auðkenni gjafa		
Númer fullunnins lyfs (finished drug product, FDP)		
Fjöldi hettuglasa		
Raunþéttni (lífvænar T-frumur/ml)		
Fyrningardagsetning		
Merki um stórfrumuveiru (cytomegalovirus, CMV) hjá gjafa / í gefnum frumum	IgM mótefni	
	IgG mótefni	
	Kjarnsýruprófun (NAT)	

LOTA LYFS HLA-SNIÐ (takmarkanir feitiletraðar með rauðu)

HLA	SAMSÆTA 1	SAMSÆTA 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

8. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur um meðhöndlun úrgangs frá efni sem unnið er úr mönnum.

9. AUÐKENNI GJAFAR OG LYFS

UPPLÝSINGAR UM SJÚKLING

Pierre Fabre auðkennisnúmer sjúklings (PFPPIN)	
Stofnunarauðkenni sjúklings	
Þyngd sjúklings (kg)	
SEC (stakur evrópskur kóði)	

10. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

PIERRE FABRE MEDICAMENT
 Les Cauquillous
 81500 Lavour
 Frakkland

11. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1700/001

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ frumur/ml stungulyf, ördreifa
tabelecleucel (EBV-sértækar lífvænar T-frumur)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Ebvallo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Ebvallo
3. Hvernig Ebvallo er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ebvallo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ebvallo og við hverju það er notað

Ebvallo inniheldur virka efnið tabelecleucel.

Tabelecleucel er ósamgena T-frumu ónæmislyf. Það kallast ósamgena ónæmislyf vegna þess að blóðfrumurnar sem notaðar eru til að framleiða lyfið koma frá gjöfum sem eru ekki skyldir sjúklingnum sem fær meðferðina. Ebvallo er framleitt á rannsóknarstofu úr T-frumum (gerð hvítra blóðkorna) frá heilbrigðum gjafa sem er ónæmur fyrir Epstein-Barr veirunni. Þessar frumur hafa verið valdar sérstaklega til að passa fyrir sjúklinginn sem er að fá Ebvallo. Ebvallo er gefið sem inndæling í bláæð.

Ebvallo er notað til að meðhöndla mjög sjaldgæfa tegund krabbameins sem kallast eitilfrumnafjölgunarsjúkdómur eftir ígræðslu sem er jákvæður fyrir Epstein-Barr veiru (EBV⁺ PTLD) hjá fullorðnum sjúklingum og börnum 2 ára og eldri. Sumir einstaklingar fá þennan sjúkdóm mörgum mánuðum eða árum eftir að þeir fóru í ígræðslu. Sjúklingar munu hafa fengið meðferð með öðrum lyfjum við þessum sjúkdómi, svo sem einstofna mótefnum eða krabbameinslyfjameðferð, áður en þeim er gefið Ebvallo.

2. Áður en byrjað er að gefa Ebvallo

Ekki má gefa þér Ebvallo

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tabelecleuceli eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef þú heldur að þú gætir verið með ofnæmi skaltu leita ráða hjá læknum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Ebvallo ef:

- þú hefur gengist undir ígræðslu líffæris eða beinmergs, svo að lækinn geti haft eftirlit með þér með tilliti til einkenna um höfnun græðlingsins.

- þú ert 65 ára eða eldri, svo að lækinn geti fylgst með merkjum um alvarlegar aukaverkanir hjá þér. Nota skal Ebvallo með varúð hjá öldruðum sjúklingum.

Leitið ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum eftir að þér er gefið Ebvallo ef:

- þú ert með teikn og einkenni um æxlisertingarviðbrögð. Ebvallo getur valdið aukaverkun sem kallast æxlisertingarviðbrögð, allt eftir staðsetningu æxlisins. Æxlið eða stækkaðir eitlar geta skyndilega orðið aumir eða stækkað og gætu valdið vandamálum í líffærum nálægt æxlinu. Æxlisertingarviðbrögð koma yfirleitt fyrir á fyrstu dögnum eftir gjöf Ebvallo. Læknirinn mun hafa eftirlit með þér eftir fyrstu skammtana til þess að sjá hvort æxlið eða eitillinn gætu stækkað nógu mikið til að valda vandamálum. Læknirinn gæti gefið þér önnur lyf til að meðhöndla / koma í veg fyrir æxlisertingarviðbrögð.
- þú ert með teikn eða einkenni um hýsilsótt (graft-versus-host disease, GvHD). Slík einkenni eru meðal annars húðútbrot, óeðlileg gildi lifrarensíma í blóði, gulnun húðar, ógleði, uppköst, niðurgangur og blóðugar hægðir.
- þú ert með teikn og einkenni um alvarleg ónæmisviðbrögð sem kallast boðefnafár (cytokine release syndrome, CRS), eins og hita, kuldaþrolli, lágan blóðþrýsting og mæði.
- þú ert með teikn og einkenni um alvarleg ónæmisviðbrögð sem kallast heilkenni eiturvekana á taugar sem tengist ónæmisverkfrumum (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome, ICANS), eins og skerta meðvitund, ringlun, flog og bólgu í heila.
- þú ert með teikn og einkenni um innrennslistengd viðbrögð, eins og hita.

Innihaldsefni Ebvallo sem kallast dímetýlsúlfoxíð (DMSO) getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun hafa eftirlit með þér með tilliti til teikna og einkenna um ofnæmisviðbrögð. Sjá kafla 2 „Ebvallo inniheldur natríum og dímetýlsúlfoxíð (DMSO)“.

Ebvallo er prófað fyrir smitandi örverum en áfram verður svolítil hætt á sýkingu. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun hafa eftirlit með þér með tilliti til teikna og einkenna um sýkingar og veita meðferð eftir þörfum.

Eftir meðferð með Ebvallo máttu ekki gefa blóð, líffæri, vefi eða frumur.

Notkun annarra lyfja samhliða Ebvallo

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Áður en þér er gefið Ebvallo skaltu láta lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú tekur lyf eins og krabbameinslyf eða barkstera. Ef þú tekur krabbameinslyf getur það haft áhrif á virkni Ebvallo. Ef þú tekur barkstera mun lækinn minnka skammt barksteranna.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en þér er gefið lyfið. Það er vegna þess að áhrif lyfsins á þungaðar konur eða konur með barn á brjósti eru ekki þekkt og það getur skaðað ófædda barnið eða barn sem er á brjósti. Ekki er mælt með notkun Ebvallo á meðgöngu og hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

- Ef þú ert þunguð eða heldur að þú gætir verið þunguð eftir að meðferð með Ebvallo er hafin skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn.
- Ræddu við lækinn um þörf á getnaðarvörn.
- Láttu lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti eða hefur í hyggju að gefa brjóst. Læknirinn hjálpar þér að ákveða hvort hætta skuli brjóstagjöf eða hætta að nota Ebvallo, með hliðsjón af ávinningi brjóstgjafar fyrir barnið og ávinningi af notkun Ebvallo fyrir þig.

Akstur og notkun véla

Ebvallo hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ef þú finnur fyrir breytingum á hugsun þinni eða árvekni eftir meðferð með lyfinu skaltu ekki aka eða stjórna vélum og láta lækinn tafarlaust vita.

Ebvallo inniheldur natríum og dímetýlsúlfoxíð (DMSO)

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hettuglasi, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 100 mg af DMSO í hverjum ml. Sjá kafla 2 „Varnaðarorð og varúðarreglur“.

3. Hvernig Ebvallo er gefið

Læknir eða hjúkrunarfræðingur á meðferðarstofnun mun alltaf gefa þér Ebvallo.

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér Ebvallo með inndælingu í bláæð. Hver inndæling tekur venjulega 5 til 10 mínútur.

Hver meðferðarlota er 35 dagar. Þú færð 1 inndælingu á viku í 3 vikur, sem fylgt er eftir með um það bil 2 vikna eftirliti til að meta hvort þú þarft að fá fleiri en eina lotu. Læknirinn mun ákveða hversu margar lotur þú átt að fá út frá því hvernig sjúkdómurinn bregst við Ebvallo.

Áður en þér er gefið Ebvallo

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun hafa eftirlit með lífsmörkum þínum fyrir hverja inndælingu.

Eftir að þér var gefið Ebvallo

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mun fylgjast með lífsmörkum þínum, þar á meðal blóðþrýstingi, í um það bil 1 klukkustund eftir inndælinguna.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum eftir að þú færð Ebvallo:

- æxlisirtingarviðbrögð með einkennum eins og mæði, breytingum á hugsun eða árvekni, verk á æxlisstað, aukum bólgnum eitlum á æxlisstað, lágum hita
- hýsilsótt (GvHD) með einkennum eins og húðútbrotum, óeðlilegum lifrarensímum í blóðinu, gulnun húðar, ógleði, uppköstum, niðurgangi og blóðugum hægðum

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hiti
- Niðurgangur
- Þreyta
- Ógleði
- Lág gildi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- Minnkuð matarlyst
- Minnkað magn natríums í blóðinu
- Kviðverkir eða óþægindi
- Fækkun hvítra blóðkorna (þar á meðal daufkyrninga)

- Hækkuð lifrarensím í blóðinu
- Hægðatregða
- Aukið magn ensímsins alkalíks fosfata í blóðinu
- Minnkað súrefnismagn
- Vessaþurrð
- Lágur blóðþrýstingur
- Stíflað nef
- Húðútbrot sem geta verið rauð, ójöfn eða full af greftri

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sundl
- Höfuðverkur
- Minnkað magn magnesíums, kalíums eða kalsíums í blóðinu
- Kláði
- Kuldahrollur
- Fækkun hvítra blóðkorna (eítílfrumna)
- Fækkun hvítra blóðkorna (daufkyrninga) með hita
- Vöðvaslappleiki
- Verkir, bólga og stífleiki í liðum
- Aukið magn kreatíníns í blóðinu
- Önghljóð
- Ringlun og vistarfirring
- Bakverkur
- Vöðvaverkir
- Sýking í nefi og hálsi
- Brjóstverkur
- Aukið magn laktatdehýdrógenasa í blóðinu
- Bólga í ristli
- Verkir
- Fækkun blóðflagna í blóðinu
- Uppþemba
- Óráð
- Minnkuð meðvitund
- Hitakóf
- Bólga í lungum
- Syfja
- Hraður hjartsláttur
- Verkur í æxli
- Minnkað magn fibrínógens í blóði (prótein sem tekur þátt í blóðstorknun)
- Vindgangur
- Þroti
- Sár á húð
- Blár húðlitur vegna lágs súrefnismagns
- Erfið eða sársaukafull hægðalosun
- Versnandi heilsufar
- Dofi, náladofi eða sviðatilfinning í höndum eða fótum
- Blæðing í lungum
- Mislitun á húð
- Sýking í húð
- Eyðing mjúkvefs
- Viðvarandi hósti

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ebvallo

Læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn ber ábyrgð á að geyma lyfið og farga ónotuðu lyfi með réttum hætti. Eftirfarandi upplýsingar eru eingöngu ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki. Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu. Fyrningardagsetning kemur fram á upplýsingablaði um lotuna (LIS) og á öskjunni.

Geyma skal Ebvallo frosið í gufufasa fljótandi köfnunarefnis við -150°C eða lægra hitastig þar til það verður þítt til notkunar.

Þíðingu og þynningu lyfsins skal lokið innan 1 klst. frá upphafi þíðingar.

Ljúka þarf gjöf skammtsins innan 3 klst. frá upphafi þíðingar.

Geymist við 15°C til 25°C þegar þíðingu og þynningu er lokið. Verjið gegn ljósi. Má ekki frysta á ný. Má ekki geisla.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ebvallo inniheldur

- Ebvallo inniheldur tabelecleucel með áætluðu þéttina $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ frumur/ml.
- Önnur innihaldsefni (hjálparefni) eru: dímetýlsúlfoxíð, sermisalbúmín úr mönnum, fosfatjafnað saltvatn. Sjá kafla 2 „Ebvallo inniheldur natríum og dímetýlsúlfoxíð (DMSO)“.

Lýsing á útliti Ebvallo og pakkningastærðir

Ebvallo er hálfgagnsætt, litlaust eða örlítið gulleitt stungulyf, frumuördreifa.

Ebvallo er afgreitt í sérstökum öskjum fyrir hvern sjúkling sem innihalda 1 hettuglas til 6 hettuglös, með hliðsjón af þeim skammti sem viðkomandi sjúklingur á að fá. Hvert hettuglas inniheldur 1 ml af lyfinu.

Markaðsleyfishafi

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Frakkland

Framleiðandi

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Parc industriel de la Chartreuse

81100 Castres

Frakkland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Mikilvægt er að þú lesir allar þessar upplýsingar um aðferðina áður en þú gefur Ebvallo.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfið er meðhöndlað eða gefið

- Lyfið inniheldur blóðfrumur úr mönnum. Heilbrigðisstarfsmenn sem meðhöndla Ebvallo verða að gera viðeigandi varúðarráðstafanir (nota hanska og hlífðargleraugu) til þess að forðast hugsanlega útbreiðslu smitsjúkdóma.

Undirbúningur fyrir gjöf

- Auðkenni sjúklingsins þarf að samsvara auðkenni sjúklingsins (PFPIN og sjúklingsauðkenni stofnunar) á meðfylgjandi upplýsingablaði um lotuna (LIS) og öskju Ebvallo. Staðfesta þarf samsvörun lyfs og sjúklings með því að bera upplýsingarnar á upplýsingablaðinu um lotuna saman við 1) öskjuna (bera saman PFPIN og FDP númer) og 2) merkimiða hettuglassins (bera saman lotunúmer og auðkenni gjafa). Ekki má undirbúa eða gefa Ebvallo ef ekki er hægt að staðfesta auðkenni sjúklingsins eða samsvörun lyfs og sjúklings. Áður en lyfið er þítt þarf að tryggja að nauðsynlegum skammtaútreikningum sé lokið, að allur búnaður sem þarf til að undirbúa skammtinn sé til staðar og að sjúklingurinn sé kominn á staðinn og hafi gengist undir klínískt mat.

Skammtaútreikningar

- Sjá meðfylgjandi upplýsingablað um lotuna (LIS) og öskjuna til að fá upplýsingar um þéttni frumna í hverju hettuglasi.
- Athugið: Þéttni lífvænna T-frumna á upplýsingablaðinu um lotuna og öskjunni er raunþéttinn í hverju hettuglasi. Hún getur verið frábrugðin nafnþéttinni sem tilgreind er á merkimiðanum á hettuglasinu sem á ekki að nota við útreikninga á skammti. Hvert hettuglas inniheldur 1 ml af gefanlegu magni.

Undirbúningur leysis

- Veljið viðeigandi magn af leysi (30 ml fyrir þyngd sjúklings ≤ 40 kg; 50 ml fyrir þyngd sjúklings > 40 kg).
- Dragið valið magn af leysinum upp í skammtasprautuna, að viðhafðri smitgát.

Þíðing

- Hefja má þíðingarferli Ebvallo þegar sjúklingurinn er kominn á staðinn og hefur gengist undir klínískt mat.
- Fjarlægið öskjuna úr gufufasa fljótandi köfnunarefnis við $\leq -150^{\circ}\text{C}$.
- Frosið hettuglas(-glös) með Ebvallo skal setja í sæfðan poka meðan á þíðingu stendur til varnar gegn mengun og skal þíða upprétt í 37°C vatnsbaði eða með þurrum þíðingarbúnaði.
- Skráið upphaf þíðingartímans. Á meðan lyfið þíðnar á að þyrlla hettuglasinu(-glösunum) með lyfinu varlega þangað til það hefur þíðnað að fullu samkvæmt skoðun (u.þ.b. 2,5 til 15 mínútur). Fjarlægja skal lyfið úr þíðingarbúnaðinum strax að lokinni þíðingu.
- Ljúka þarf undirbúningi skammtsins innan 1 klst. frá upphafi þíðingar.
- Þítt eða blandað lyf má ekki frysta á ný. Má ekki geisla.

Dýnning og undirbúningur skammts

- Hvolfið hettuglasinu(-glösum) varlega þar til frumudreifan hefur blandast.
- Dragið nauðsynlegt magn af frumudreifu úr meðfylgjandi hettuglasi(-glösum) upp í sprautuna til að draga upp lyfið með 18G nál án síu, að viðhafðri smitgát.
- Flytjið frumdreifuna úr sprautunni til að draga upp lyfið yfir í skammtasprautuna (sem þegar var búið að draga leysi í) að viðhafðri smitgát. Tryggið að allt innihaldið hafi verið flutt úr sprautunni til að draga upp lyfið.
- Skoðið þynnt Ebballo í skammtasprautunni: frumudreifan á að birtast sem hálfagagnsæ, skýjuð lausn. Ef sýnilegir kekkir koma í ljós skal halda áfram að blanda lausninni varlega saman. Litlir kekkir úr frumuefni ættu að leysast upp með varfærinni blöndun í höndunum.
- Haldið Ebballo á bilinu 15°C til 25°C meðan á undirbúningi og gjöf skammtsins stendur. Ljúka þarf undirbúningi skammtsins innan 1 klst. frá upphafi þíðingar. Ljúka þarf gjöf skammtsins innan 3 klst. frá upphafi þíðingar. Ebballo inniheldur 10% DMSO. Ebballo skal sprauta sjúkling með eins fljótt og auðið er eftir þíðingu.

Lyfjagjöf

- Gefa skal Ebballo í stökum skammti í bláæð eftir þynningu.
- Tengja skal sprautuna með tilbúna lyfinu við bláæðalegg sjúklingsins og dæla því inn á 5 til 10 mínútum.
- Þegar öllu magninu af Ebballo hefur verið dælt úr sprautunni skal skola bláæðaslönguna með ≥ 10 ml af natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%) stungulyfi, lausn.

Aðgerðir sem grípa skal til við útsetningu fyrir slysi

Ef útsetning á sér stað fyrir slysi skal fara eftir gildandi reglum um meðhöndlun úrgangs frá efni sem unnið er úr mönnum, sem geta falið í sér skolun á mengaðri húð og fjarlægingu á menguðum fatnaði. Vinnufleti og efni sem hugsanlega hafa komist í snertingu við Ebballo þarf að hreinsa með viðeigandi sótthreinsiefni.

Varúðarráðstafanir sem þarf að gera áður en lyfinu er fargað

Meðhöndla verður og farga öllum lyfjaleifum og úrgangi sem hefur komist í snertingu við Ebballo (föstu efni og vökvum) sem hugsanlega smitandi úrgangi í samræmi við gildandi reglur um meðhöndlun úrgangs frá efni sem unnið er úr mönnum.