

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ cellule/mL dispersione per preparazione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.1 Descrizione generale

Ebvallo (tabelecleucel) è un'immunoterapia allogenica a cellule T anti-virus di Epstein-Barr (EBV) specifica, che ha come bersaglio ed elimina le cellule EBV-positive in modo selettivo sulla base della restrizione degli antigeni leucocitari umani (HLA). Tabelecleucel è prodotto da cellule T derivate da donatori umani. Ogni lotto di Ebvallo viene testato per la specificità di lisi dei target EBV⁺, per la lisi specifica delle cellule T-HLA ristrette e per la conferma di bassa alloreattività. Per ciascun paziente viene selezionato un lotto di Ebvallo con una restrizione HLA appropriata dalla banca cellulare disponibile.

2.2 Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni flaconcino contiene 1 mL di volume erogabile di Ebvallo ad una concentrazione di $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ cellule T vitali/mL di dispersione per preparazione iniettabile. Le informazioni quantitative riguardanti la concentrazione effettiva, il profilo HLA e il calcolo della dose per il paziente sono fornite nel foglio informativo del lotto incluso nel contenitore utilizzato per il trasporto del medicinale.

Il numero totale di flaconcini in ogni confezione (da 1 a 6 flaconcini) corrisponde alla dose necessaria per ogni singolo paziente, a seconda del suo peso corporeo (vedere paragrafi 4.2 e 6.5).

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 100 mg di dimetilsolfossido (DMSO) per mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispersione per preparazione iniettabile

Una dispersione di cellule traslucida, incolore o leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ebvallo è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 2 anni con malattia linfoproliferativa post-trapianto positiva al virus di Epstein-Barr (EBV⁺ PTLD) recidivata o refrattaria, che hanno ricevuto almeno una terapia precedente. Per i pazienti sottoposti a trapianto di organo solido, la terapia precedente include la chemioterapia, a meno che la chemioterapia non risulti inappropriata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Ebvallo deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nella somministrazione di medicinali antitumorali in un ambiente controllato, in cui siano disponibili strutture adeguate alla gestione delle reazioni avverse, comprese quelle che richiedono interventi urgenti.

Posologia

Il trattamento consiste in dosi multiple per iniezione contenenti una dispersione di cellule T vitali in uno o più flaconcini.

La dose raccomandata di Ebvallo contiene 2×10^6 cellule T vitali per kg di peso corporeo del paziente.

Calcoli della dose

Peso del paziente (kg) $\times$ dose target (2×10^6 cellule T vitali/kg) =
Cellule T vitali da somministrare

Cellule T vitali da somministrare $\div$ Concentrazione effettiva (cellule T vitali/mL)* = Volume di dispersione cellulare scongelato richiesto (mL)**

* Per informazioni sulla concentrazione effettiva di cellule per flaconcino, consultare il foglio informativo del lotto allegato e la confezione.

** Il volume della dispersione cellulare scongelata richiede una diluizione, vedere paragrafo 6.6.

Nota: la concentrazione di cellule T vitali sul foglio informativo del lotto e sulla confezione è la concentrazione effettiva di ciascun flaconcino. Questa può essere diversa dalla concentrazione nominale indicata sull'etichetta del flaconcino, che non deve essere utilizzata per i calcoli della preparazione della dose. Ogni flaconcino contiene 1 mL di volume erogabile.

Il medicinale viene somministrato per più cicli di 35 giorni, durante i quali i pazienti ricevono Ebvallo nei giorni 1, 8 e 15, seguiti dall'osservazione fino al giorno 35. La risposta viene valutata approssimativamente al giorno 28.

Il numero di cicli del medicinale da somministrare è determinato dalla risposta al trattamento mostrata nella Tabella 1. Se non si ottiene una risposta completa o parziale, i pazienti possono passare ad un lotto di Ebvallo con una restrizione HLA diversa (fino a 4 restrizioni differenti) selezionato dalla banca cellulare disponibile.

Tabella 1: Algoritmo di trattamento

Risposta osservata ^a	Azione
Risposta Completa (CR)	Somministrare un altro ciclo di Ebvallo con la stessa restrizione HLA. Se il paziente ottiene 2 CR consecutive (risposta massima), non è raccomandato alcun ulteriore trattamento con Ebvallo.
Risposta parziale (PR)	Somministrare un altro ciclo di Ebvallo con la stessa restrizione HLA. Se il paziente ottiene 3 PR consecutive (risposta massima), non è raccomandato alcun ulteriore trattamento con Ebvallo.
Malattia stabile (SD)	Somministrare un altro ciclo di Ebvallo con la stessa restrizione HLA. Se il ciclo successivo determina una seconda SD, somministrare Ebvallo con una restrizione HLA diversa.
Progressione di malattia (PD)	Somministrare un altro ciclo di Ebvallo con una restrizione HLA diversa.
Risposta indeterminata (IR)	Somministrare un altro ciclo di Ebvallo con la stessa restrizione HLA. Se il ciclo successivo determina una seconda IR, somministrare Ebvallo con una restrizione HLA diversa.

^a La risposta completa alla fine di un ciclo seguita da una risposta parziale o altra risposta a qualsiasi ciclo successivo è considerata progressione di malattia.

Monitoraggio

Si raccomanda di monitorare i segni vitali immediatamente prima di ogni iniezione di Ebvallo, entro 10 minuti dalla conclusione dell'iniezione ed un'ora dopo l'inizio dell'iniezione (vedere paragrafo 4.4).

Dose omessa

Se un paziente salta una dose, la dose mancata deve essere somministrata non appena ragionevolmente possibile.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti di età ≥ 65 anni (vedere paragrafo 5.1). Ebvallo deve essere utilizzato con cautela nei pazienti anziani (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica e renale

Non è necessario un aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica o renale (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La posologia e la somministrazione nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 2 anni sono le stesse dei pazienti adulti.

La sicurezza e l'efficacia di Ebvallo nei pazienti pediatrici di età inferiore a 2 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Ebvallo è solo per uso endovenoso.

Somministrazione

- Somministrare Ebvallo come dose singola per via endovenosa dopo la diluizione.
- Collegare la siringa del medicinale finale al catetere endovenoso del paziente e iniettare nell'arco di 5-10 minuti.
- Una volta che Ebvallo è stato completamente erogato dalla siringa, lavare la linea endovenosa con ≥ 10 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Per istruzioni sulla manipolazione, l'esposizione accidentale e lo smaltimento del medicinale, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Devono essere applicati i requisiti di tracciabilità dei medicinali per terapie avanzate a base cellulare. Al fine di migliorare la tracciabilità, il nome del prodotto, il numero di lotto e il nome del paziente trattato devono essere conservati per un periodo di 30 anni dopo la data di scadenza del prodotto.

Tumour flare reaction (TFR)

Con l'uso di Ebvallo si sono verificati casi di TFR, generalmente entro i primi giorni dopo l'inizio del trattamento. La TFR si presenta come una reazione infiammatoria acuta che coinvolge i siti tumorali e che può includere un improvviso e doloroso aumento delle dimensioni del tumore o un aumento di volume dei linfonodi interessati dalla malattia. La TFR può mimare la progressione della malattia.

I pazienti con carico tumorale elevato prima del trattamento sono a rischio di TFR severa. A seconda della localizzazione del tumore o della linfadenopatia, possono verificarsi complicanze derivanti dall'effetto della massa (ad es. sofferenza respiratoria e disturbi cognitivi), inclusa la compressione/ostruzione delle strutture anatomiche adiacenti. Per quei pazienti in cui la localizzazione del tumore potrebbe potenzialmente portare a complicanze, si può prendere in considerazione la somministrazione di analgesici, farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) o radioterapia localizzata prima della somministrazione di Ebvallo. I pazienti devono essere attentamente monitorati per identificare segni e sintomi di TFR, specialmente durante il primo ciclo.

Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD)

Dopo il trattamento con Ebvallo sono stati riportati casi di GvHD. Ciò potrebbe essere correlato alla diminuzione o alla sospensione delle terapie immunosoppressive per il trattamento della PTLT piuttosto che ad un'azione diretta di Ebvallo. È necessario considerare il beneficio del trattamento con Ebvallo rispetto al rischio di possibile GvHD. I pazienti devono essere monitorati per identificare segni e sintomi di GvHD, quali eruzioni cutanee, anomalie degli enzimi epatici nel sangue, ittero, nausea, vomito, diarrea e feci ematiche.

Rigetto del trapianto di organo solido

Dopo il trattamento con Ebvallo sono stati riportati casi di rigetto di trapianto di organo solido; il trattamento con Ebvallo può aumentarne il rischio. Il rigetto di trapianto di organo solido potrebbe essere correlato alla diminuzione o alla sospensione delle terapie immunosoppressive per il trattamento della PTLT piuttosto che ad un'azione diretta di Ebvallo. Prima dell'inizio del trattamento, è necessario considerare il beneficio della terapia con Ebvallo rispetto al rischio di un possibile rigetto di trapianto di organo solido. I pazienti devono essere monitorati per identificare segni e sintomi di rigetto di trapianto di organo solido.

Rigetto di trapianto di midollo osseo

Esiste un rischio potenziale di rigetto di trapianto di midollo osseo basato su reazioni di immunità umorale o cellulo-mediata. Negli studi clinici non sono stati riportati eventi di rigetto di trapianto di midollo osseo. I pazienti devono essere monitorati per individuare segni e sintomi di rigetto di trapianto di midollo osseo.

Sindrome da rilascio di citochine (CRS)

Dopo il trattamento con Ebvallo sono stati riportati casi di CRS. I pazienti devono essere monitorati per identificare segni e sintomi di CRS, quali piressia, brividi, ipotensione e ipossia. La diagnosi di CRS richiede l'esclusione di cause alternative di risposta infiammatoria sistemica, compresa l'infezione. La CRS deve essere gestita a discrezione del medico, in base alla presentazione clinica del paziente.

Sindrome di neurotossicità associata a cellule effettrici immunitarie (ICANS)

Dopo il trattamento con Ebvallo sono stati riportati casi di ICANS. I pazienti devono essere monitorati per identificare segni e sintomi di ICANS, come riduzione del livello di coscienza, confusione, crisi convulsive ed edema cerebrale. La diagnosi di ICANS richiede l'esclusione di cause alternative.

Reazioni correlate alle infusioni

Dopo il trattamento con Ebvallo sono state riportate reazioni correlate all'infusione, come piressia e dolore toracico non cardiaco. I pazienti devono essere monitorati per almeno un'ora dopo il trattamento per identificare segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione.

Reazioni d'ipersensibilità

Gravi reazioni di ipersensibilità, inclusa l'anafilassi, possono verificarsi a causa del dimetilsolfossido (DMSO) contenuto in Ebvallo.

Trasmissione di agenti infettivi

Ebvallo è ottenuto da cellule ematiche umane di donatori, che sono sottoposti a screening e sono risultati negativi per agenti e malattie trasmissibili rilevanti, tra cui HBV, HCV e HIV. Sebbene i lotti di tabelecleucel siano testati per verificare la sterilità, l'assenza di micoplasma e di agenti estranei, esiste un rischio di trasmissione di agenti infettivi.

Alcuni lotti di tabelecleucel sono fabbricati da donatori positivi al citomegalovirus (CMV). Tutti i lotti sono testati per garantire l'assenza di agenti estranei, incluso il CMV. Durante lo sviluppo clinico, lotti di tabelecleucel derivati da donatori CMV-positivi sono stati somministrati a pazienti CMV-negativi quando non era disponibile un lotto appropriato derivato da un donatore CMV-sieronegativo; in questa sottopopolazione non sono state osservate sierconversioni.

Gli operatori sanitari che somministrano Ebvallo devono, inoltre, monitorare i pazienti per identificare segni e sintomi di infezioni dopo il trattamento e trattarli in modo appropriato, se necessario.

Donazione di sangue, organi, tessuti e cellule

I pazienti trattati con Ebvallo non devono donare sangue, organi, tessuti e cellule per trapianti.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è essenzialmente "senza sodio".

Popolazione anziana

Sono disponibili solo dati limitati per la popolazione anziana. Sulla base dei dati disponibili, la popolazione anziana (≥ 65 anni di età) può essere a maggior rischio di eventi avversi gravi che comportano ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione, disturbi psichiatrici, disturbi vascolari, infezioni e infestazioni. Ebvallo deve essere usato con cautela nei pazienti anziani.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Terapie immunosoppressive e citotossiche

Alcuni medicinali somministrati in concomitanza o di recente somministrazione, tra cui la chemioterapia (sistemica o intratecale), le terapie a base di anticorpi anti-cellule T, la fotoforesi extracorporea o il brentuximab vedotin potrebbero potenzialmente influire sull'efficacia di Ebvallo. Ebvallo deve essere somministrato solo dopo un adeguato periodo di washout di tali agenti.

Per i pazienti in terapia cronica con corticosteroidi, la dose di questi farmaci deve essere ridotta in misura clinicamente sicura e appropriata; si raccomanda di non superare 1 mg/kg al giorno di prednisone o equivalenti. Ebvallo non è stato valutato in pazienti trattati con dosi di corticosteroidi superiori a 1 mg/kg al giorno di prednisone o equivalenti.

Negli studi clinici, i pazienti hanno ricevuto ciclosporina, tacrolimus, sirolimus e altre terapie immunosoppressive alla più bassa dose ritenuta clinicamente sicura e appropriata.

Anticorpi anti-CD20

Poiché i dati di caratterizzazione *in vitro* hanno dimostrato l'assenza di espressione di CD20 su tabelecleucel, non si prevede che i trattamenti con anticorpi anti-CD20 influenzino l'attività di tabelecleucel.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati disponibili sull'uso di tabelecleucel in donne in gravidanza. Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo su animali con tabelecleucel. Non è noto se tabelecleucel possa potenzialmente essere trasferito al feto o possa causare danni al feto quando somministrato a una donna in gravidanza. Ebvallo non è raccomandato in gravidanza e in donne in età fertile che non utilizzino metodi contraccettivi. Le donne in gravidanza devono essere informate sui potenziali rischi per il feto.

I dati relativi all'esposizione sono insufficienti per fornire raccomandazioni sulla durata della contraccezione dopo il trattamento con Ebvallo.

Allattamento

Non è noto se tabelecleucel sia escreto nel latte materno. Un rischio per i neonati/infanti non può essere escluso. Le donne che allattano devono essere informate dei potenziali rischi per il lattante. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con tabelecleucel tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati sull'effetto di Ebvallo sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Ebvallo ha una minima influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, ad es. capogiri, stanchezza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono state ipertensione (31,1%), diarrea (26,2%), stanchezza (23,3%), nausea (18,4%), anemia (16,5%), appetito ridotto (15,5%), iponatremia (15,5%), dolore addominale (14,6%), conta dei neutrofili diminuita (14,6%), conta dei leucociti diminuita (14,6%), aspartato aminotransferasi aumentata (13,6%), stipsi (12,6%), alanina aminotransferasi aumentata (11,7%), fosfatasi alcalina ematica aumentata (11,7%), ipossia (11,7%), disidratazione (10,7%), ipotensione (10,7%), congestione nasale (10,7%) ed eruzione cutanea (10,7%). Le reazioni avverse più gravi sono state la tumor flare reaction (1%) e la malattia del trapianto contro l'ospite (4,9%).

Tabella delle reazioni avverse

Il database di sicurezza è costituito dai dati di 340 pazienti (pazienti EBV⁺ PTLD ed altre malattie EBV -associate) provenienti da studi clinici, da un protocollo di accesso allargato e da richieste di uso compassionevole.

Le frequenze delle reazioni avverse sono state calcolate in 103 pazienti dello studio ALLELE e dello studio EBV-CTL-201 per i quali sono stati raccolti tutti gli eventi (gravi e non gravi). Nel resto del programma di sviluppo clinico, sono stati raccolti solo gli eventi avversi gravi.

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici sono riportate di seguito nella Tabella 2. Le reazioni avverse sono presentate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 2: Reazioni avverse identificate con Ebvallo

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Reazioni avverse	Frequenza
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori Infezione cutanea	Comune Comune
Tumori benigni, maligni e non specificati (incl. cisti e polipi)	Dolore tumorale Tumor flare reaction	Comune Comune
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia Neutropenia febbrile	Molto comune Comune
Disturbi del sistema immunitario	Malattia del trapianto contro l'ospite ^a	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto Iponatriemia Disidratazione Ipomagnesemia Ipokaliemia Ipocalcemia	Molto comune Molto comune Molto comune Comune Comune Comune
Disturbi psichiatrici	Stato confusionale Delirium Disorientamento	Comune Comune Comune
Patologie del sistema nervoso	Capogiro Cefalea Riduzione del livello di coscienza Sonnolenza Neuropatia sensitiva periferica	Comune Comune Comune Comune Comune
Patologie cardiache	Tachicardia	Comune
Patologie vascolari	Ipotensione Vampata di calore Cianosi	Molto comune Comune Comune
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Ipossia Congestione nasale Respiro sibilante Polmonite Sindrome delle vie aeree superiori con tosse Emorragia del polmone	Molto comune Molto comune Comune Comune Comune Comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea Nausea Dolore addominale ^b Stipsi Colite Distensione dell'addome Flatulenza Dischezia	Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Comune Comune Comune Comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea ^c Prurito Ulcera cutanea Ipopigmentazione cutanea	Molto comune Comune Comune Comune

Classificazione per sistemi e organi (SOC)	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Debolezza muscolare Artralgia Dolore dorsale Mialgia Artrite Rigidità articolare Necrosi di tessuto molle	Comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia Stanchezza Brividi Dolore toracico ^d Dolore Edema localizzato Deterioramento dello stato di salute fisica generale	Molto comune Molto comune Comune Comune Comune Comune Comune
Esami diagnostici	Conta dei neutrofili diminuita Conta dei leucociti diminuita Aspartato aminotransferasi aumentata Alanina aminotransferasi aumentata Fosfatasi alcalina ematica aumentata Conta dei linfociti diminuita Creatinina ematica aumentata Lattico deidrogenasi ematica aumentata Conta delle piastrine diminuita Fibrinogeno ematico diminuito	Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Molto comune Comune Comune Comune Comune Comune Comune
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura	Edema post-procedurale	Comune

^a La malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) include GvHD nel tratto gastrointestinale, GvHD nel fegato, eruzione cutanea maculo-papulare (GvHD cutaneo)

^b Il dolore addominale include dolore addominale, fastidio addominale, dolore addominale inferiore

^c L'eruzione cutanea comprende eruzione cutanea, esantema eritematoso, eruzione cutanea maculo-papulare, esantema pustoloso

^d Il dolore toracico include dolore toracico muscolo-scheletrico, dolore toracico non cardiaco

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tumour flare reaction

La tumour flare reaction è stata riportata in 1 paziente (1%). L'evento è stato di grado 3 e il paziente è guarito. L'esordio è avvenuto il giorno della somministrazione e la durata è stata di 60 giorni.

Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD)

La GvHD è stata riportata in 5 (4,9%) pazienti. Due pazienti (40%) hanno avuto eventi di grado 1, un paziente (20%) ha avuto eventi di grado 2, un paziente (20%) ha avuto eventi di grado 3 ed un paziente (20%) ha avuto eventi di grado 4. Non sono stati riportati eventi fatali. Quattro (80%) pazienti sono guariti dalla GvHD. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 42 giorni (range: da 8 a 44 giorni). La durata mediana è stata di 35 giorni (range: da 7 a 133 giorni).

Immunogenicità

Ebvallo ha un potenziale immunogenico. Al momento non vi sono informazioni che indichino che la potenziale immunogenicità di Ebvallo abbia un impatto sulla sicurezza o sull'efficacia.

Popolazione pediatrica

Vi sono dati limitati nei pazienti pediatrici (vedere paragrafo 5.1). Otto pazienti avevano un'età da ≥ 2 a < 6 anni, 16 pazienti avevano un'età da ≥ 6 a < 12 anni, 17 pazienti avevano un'età da ≥ 12 a < 18

anni. La frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini sono stati simili a quelli osservati negli adulti. Le reazioni avverse relative ad alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata e osteomielite sono state segnalate come gravi solo nei pazienti pediatrici.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non ci sono dati relativi al sovradosaggio con Ebvallo.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XL09.

Meccanismo d'azione

Ebvallo è un'immunoterapia allogenica a cellule T anti-EBV (virus di Epstein-Barr) specifica, che ha come bersaglio ed elimina le cellule EBV+ in modo selettivo sulla base della restrizione degli antigeni leucocitari umani (HLA). Ebvallo ha un meccanismo d'azione equivalente a quello dimostrato dalle cellule T endogene circolanti nei donatori da cui deriva il medicinale. Il recettore delle cellule T di ciascuna popolazione clonale all'interno di Ebvallo riconosce un peptide derivato da EBV in complesso con una specifica molecola HLA sulla superficie delle cellule bersaglio (l'allele HLA restrittivo) e consente al prodotto di esercitare attività citotossica contro le cellule infettate da EBV.

Effetti farmacodinamici

In più studi clinici, i livelli sistemici di citochine di IL-1 β , IL-2, IL-6 e TNF α non sono cambiati significativamente rispetto al basale dopo la somministrazione di Ebvallo.

Efficacia clinica e sicurezza

ALLELE è uno studio ongoing di fase 3, multicentrico, in aperto, a braccio singolo, in 43 pazienti adulti e pediatrici con EBV+ PTLT dopo trapianto di organo solido (SOT) o trapianto di cellule ematopoietiche (HCT) a seguito di fallimento della terapia precedente. I pazienti sono stati assegnati a coorti pre-specificate in base al tipo di trapianto e al fallimento di una precedente terapia per EBV+PTLD. La coorte SOT (29 pazienti) era composta da pazienti SOT che avevano fallito la monoterapia con rituximab (13 pazienti) e da pazienti SOT che avevano fallito il trattamento con rituximab e chemioterapia (SOT-R+C, 16 pazienti). La coorte HCT (14 pazienti) era composta da pazienti HCT che avevano fallito il trattamento con rituximab. I pazienti eleggibili avevano avuto un precedente HCT o SOT (rene, fegato, cuore, polmone, pancreas, intestino tenue o qualsiasi combinazione), una diagnosi di EBV+PTLD dimostrata da biopsia con malattia misurabile a livello radiografico e fallimento di rituximab in monoterapia o rituximab più qualsiasi regime chemioterapico concomitante o somministrato in sequenza per il trattamento di EBV+ PTLT. La combinazione chemioterapica più comunemente somministrata è stata ciclofosfamide, doxorubicina cloridrato, vincristina solfato e prednisone. Sono stati esclusi i pazienti con malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) di grado ≥ 2 , PTLT attiva del sistema nervoso centrale (SNC), linfoma di Burkitt, linfoma di Hodgkin classico o qualsiasi linfoma a cellule T. I pazienti hanno ricevuto una terapia antivirale profilattica standard fino a 30 giorni dopo l'ultima dose di Ebvallo. La tabella 3 riassume i dati demografici e le caratteristiche al basale provenienti dalle coorti SOT R+C e HCT.

Tabella 3: Riepilogo dei dati demografici e delle caratteristiche al basale nello studio ALLELE provenienti dalle coorti SOT R+C e HCT

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^{a,b}	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Dopo rituximab e chemioterapia (N = 16)	Dopo rituximab (N = 14)
Età		
Mediana degli anni (min, max)	39,2 (16,7- 81,5)	51,9 (3,2- 73,2)
Maschi, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
Punteggio ECOG (età ≥ 16)^c		
pazienti nella fascia di età	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Mancante	1 (6,3)	0
Punteggio Lansky (età < 16)^c		
pazienti nella fascia di età	0	1
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
LDH elevato (età ≥ 16), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
Indice prognostico adattato alla PTLD^d (età ≥ 16), n (%)		
Rischio basso	1 (6,3)	1 (7,7)
Rischio intermedio	6 (37,5)	6 (46,2)
Rischio elevato	8 (50,0)	6 (46,2)
Non noto	1 (6,3)	0
Morfologia/istologia PTLD, n (%)		
DLBCL	10 (62,5)	10 (71,4)
Altro ^e	4 (25,0)	3 (21,4)
Linfoma plasmablastico	2 (12,5)	1 (7,1)
Malattia extranodale	13 (81,3)	9 (64,3)
Terapie precedenti		
Numero mediano di precedenti terapie sistemiche (min, max)	2,0 (1, 5)	1,0 (1, 4)
Rituximab in monoterapia, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Rituximab in monoterapia come prima linea, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Regime contenente chemioterapia ^f , n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DLBCL = linfoma diffuso a grandi cellule B; EBV⁺ PTLD = malattia linfoproliferativa post trapianto positiva al virus di Epstein-Barr; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HCT = trapianto di cellule ematopoietiche; LDH = lattico deidrogenasi; max = massimo; min = minimo; SOT = trapianto di organo solido; SOT R+C = pazienti SOT che hanno fallito il trattamento con rituximab e chemioterapia

^a I pazienti hanno ricevuto almeno una dose di Ebvallo.

^b I SOT includevano trapianti di rene, cuore, fegato, polmone, pancreas, intestino e multiviscerali.

^c Le percentuali per i punteggi ECOG e Lansky si basavano sul numero di pazienti nella corrispondente fascia di età.

^d Il rischio di malattia per i pazienti affetti da PTLD è stato valutato al basale utilizzando l'indice prognostico adattato alla PTLD (in base all'età, al punteggio ECOG e al livello sierico di LDH).

^e Le morfologie non chiaramente DLBCL o linfoma plasmablastico sono state classificate come Altro ed erano coerenti con PTLD.

^f I regimi chemioterapici potevano anche essere stati in combinazione con rituximab o altri agenti immunoterapici.

L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta obiettiva (ORR) secondo valutazione mediante aggiudicazione indipendente della risposta oncologica (IORA), utilizzando i criteri di classificazione di Lugano con risposta del linfoma alla modifica dei criteri di terapia immunomodulatoria (LYRIC). L'ORR è stato ottenuto in seguito alla somministrazione di Ebvallo con un massimo di 2 differenti restrizioni HLA (uno switch di restrizione). Ebvallo è stato selezionato per ciascun paziente da una banca cellulare disponibile in base ad una restrizione HLA appropriata. Il piano di trattamento consisteva nella somministrazione di Ebvallo mediante iniezione endovenosa a 2×10^6 cellule T vitali/kg nei giorni 1, 8 e 15, seguita da un periodo di osservazione fino al giorno 35, durante il quale la risposta è stata valutata approssimativamente al giorno 28. Il numero di cicli di Ebvallo somministrato ai pazienti è stato determinato dalla risposta al trattamento come mostrato nella

Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2). 17 pazienti (39,5%) hanno avuto necessità di ricevere un trattamento con un lotto di Ebvallo con una restrizione HLA diversa (switch di restrizione). Di questi 17 pazienti, 15 hanno ricevuto uno switch di restrizione, 2 hanno ricevuto 2 switch di restrizione e 5 (29,4%) pazienti hanno ottenuto una prima risposta dopo il primo switch di restrizione. La Tabella 4 riassume i risultati di efficacia provenienti dalle coorti SOT R+C e HCT.

Tabella 4: Riassunto dei risultati di efficacia nello studio ALLELE provenienti dalle coorti SOT R+C e HCT

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^a	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Dopo rituximab e chemioterapia (N = 16)	Dopo rituximab (N = 14)
Tasso di risposta obiettiva^{b,c}, n (%)	9 (56,3)	7 (50,0)
95% CI	29,9- 80,2	23,0- 77,0
Migliore risposta complessiva^c, n (%)		
Risposta completa	5 (31,3)	6 (42,9)
Risposta parziale	4 (25,0)	1 (7,1)
Malattia stabile	0	3 (21,4)
Progressione di malattia	4 (25,0)	2 (14,3)
Non valutabile	3 (18,8)	2 (14,3)
Tempo alla risposta^c (prima risposta completa o risposta parziale)		
Tempo mediano (min, max) alla risposta, mesi	1,1 (0,7- 4,1)	1,0 (1,0- 4,7)
Durata della risposta^c		
Follow-up mediano (min, max) in risposta, mesi	2,3 (0,8- 15,2)	15,9 (1,3- 23,3)
DOR mediana - mesi (95% CI)	15,2 (0,8- 15,2)	23,0 (15,9- NE)
Pazienti con risposta duratura (DOR > 6 mesi), n	4	6
Durata mediana della risposta completa, mesi (95% CI)	14,1 (6,8- NE)	23,0 (15,9- NE)

CI = intervallo di confidenza; DOR = durata della risposta; EBV⁺ PTLD = malattia linfoproliferativa positiva per il virus di Epstein-Barr dopo il trapianto; HCT = trapianto di cellule ematopoietiche; KM = Kaplan-Meier; max = massimo; min = minimo; NE = non valutabile; SOT = trapianto di organo solido; SOT R+C = pazienti SOT che hanno fallito il trattamento con rituximab con chemioterapia

^a I pazienti hanno ricevuto almeno una dose di Ebvallo.

^b Il tasso di risposta obiettiva era la percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta (risposta completa o risposta parziale).

^c Risposta valutata mediante aggiudicazione indipendente della risposta oncologica (IORA).

Popolazioni speciali

Anziani

Sulla base di dati limitati, non sono state osservate differenze complessive in termini di efficacia tra i pazienti di età ≥ 65 anni e quelli più giovani. Diciassette pazienti avevano un'età da ≥ 65 a < 75 anni, tre pazienti avevano un'età da ≥ 75 a < 85 anni, nessun paziente aveva un'età superiore a 85 anni.

Popolazione pediatrica

I pazienti pediatrici con EBV⁺ PTLD di età pari o superiore a 2 anni sono stati trattati con Ebvallo. Otto pazienti erano di età compresa tra ≥ 2 e < 6 anni, 16 pazienti erano di età compresa tra ≥ 6 e < 12 anni, 17 pazienti erano di età compresa tra ≥ 12 e < 18 anni. Sulla base di dati limitati i risultati di efficacia e sicurezza nei pazienti pediatrici sono stati coerenti con quelli negli adulti.

L'Agenzia Europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ebvallo in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica nel trattamento della malattia linfoproliferativa post-trapianto associata al virus di Epstein-Barr (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato in “circostanze eccezionali”. Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L’Agenzia europea per i medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo la somministrazione di Ebvallo, i linfociti T citotossici circolanti aventi come target EBV mostrano un aumento mediano di 1,33 volte dal basale al picco di espansione. I responder mostrano un aumento mediano di 1,74 volte mentre i non responder mostrano una diminuzione mediana di 0,67 volte. La tempistica specifica di questa espansione varia ampiamente tra i pazienti; tuttavia, è stato osservato che l'espansione di picco è correlata alla risposta a Ebvallo.

Ebvallo è un prodotto con cellule T espanse *ex vivo* non geneticamente modificate. Considerati la natura e l’uso previsto del prodotto, studi convenzionali sulla farmacocinetica, compresi assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione non sono pertinenti.

Popolazioni speciali

Compromissione renale e epatica

La sicurezza e l'efficacia di tabelecleucel non sono state studiate in pazienti con compromissione renale o epatica severa. Tuttavia, l'influenza della compromissione renale o epatica sulla farmacocinetica di tabelecleucel è considerata molto improbabile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ebvallo è costituito da cellule T umane che non sono geneticamente modificate; pertanto, saggi *in vitro* e studi su modelli *ex vivo* o modelli *in vivo* non possono valutare e predire accuratamente le caratteristiche tossicologiche di questo prodotto nell'uomo. Pertanto, non sono stati condotti studi convenzionali di tossicologia, cancerogenicità, genotossicità, mutagenicità e tossicologia riproduttiva con Ebvallo.

Gli studi condotti su modelli animali immunodeficienti per EBV⁺ PTLD non hanno rivelato segni evidenti di tossicità (ad es. perdita di attività o perdita di peso) associati ad una singola dose di Ebvallo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Dimetilsolfossido
Albumina sierica umana
Tampone fosfato salino

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il farmaco non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

7 anni se conservato a $\leq -150\text{ °C}$ in vapori di azoto liquido. Sul flaconcino è riportata la data di produzione del lotto del farmaco (MFD). La data di scadenza è riportata sul foglio informativo del lotto e sulla confezione.

Il medicinale deve essere scongelato e diluito entro 1 ora dall'inizio del processo di scongelamento. La somministrazione deve essere completata entro 3 ore dall'inizio del processo di scongelamento (vedere paragrafo 6.6).

Ebvallo contiene il 10% di DMSO (dimetilsolfossido). Ebvallo deve essere iniettato al paziente il prima possibile dopo lo scongelamento.

Conservare tra 15 °C e 25 °C dopo che scongelamento e diluizione sono stati completati. Proteggere il prodotto dalla luce. Non ricongelare. Non irradiare.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

La confezione di Ebvallo deve essere conservata a $\leq -150\text{ °C}$ in vapori di azoto liquido fino ad immediatamente prima della preparazione per la somministrazione. Il contenitore di vapori di azoto liquido fornito può mantenere la temperatura appropriata dalla sigillatura del contenitore fino alla somministrazione della dose programmata. La temperatura deve essere monitorata regolarmente. Sono consentite tre escursioni termiche fino a -80 °C .

Per le condizioni di conservazione dopo scongelamento e apertura/diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ebvallo è fornito in flaconcini in copolimero ciclo-olefinico da 2 mL chiusi con tappo in elastomero termoplastico contenenti 1 mL di volume erogabile di dispersione cellulare.

La confezione contiene un numero variabile di flaconcini (da 1 a 6 flaconcini) in accordo alla dose necessaria per il paziente.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni da prendere prima di manipolare o somministrare il medicinale

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Gli operatori sanitari che manipolano Ebvallo devono adottare le opportune precauzioni (indossando guanti e occhiali protettivi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Preparazione prima della somministrazione

L'identità del paziente deve corrispondere agli identificativi del paziente (PFPIN e ID paziente dell'istituto) riportati sul foglio informativo del lotto di Ebvallo allegato e sulla confezione.

La riconciliazione prodotto-paziente deve essere eseguita confrontando le informazioni sul foglio informativo del lotto con 1) la confezione (confrontando i numeri PFPIN e FDP) e con 2) l'etichetta del flaconcino (confrontando i numeri di lotto e l'ID donatore).

Non preparare o somministrare Ebvallo se l'identità del paziente o la riconciliazione prodotto-paziente non possono essere confermate. Prima dello scongelamento, assicurarsi che siano stati completati i calcoli della dose richiesta (vedere paragrafo 4.2), che tutti i materiali necessari per preparare la dose siano disponibili e che il paziente sia presente e sia stato valutato clinicamente.

Materiali necessari per la preparazione della dose

- Siringhe sterili:
 - Siringa dosatrice (selezionare una siringa dalle dimensioni appropriate in grado di contenere il diluente richiesto [vedere *Preparazione del diluente*] e il volume di dispersione cellulare)
 - Siringa per il prelievo del prodotto [selezionare una siringa dalle dimensioni appropriate in grado di misurare e contenere il volume calcolato di dispersione cellulare necessario (vedere paragrafo 4.2)]
- Diluente (soluzione iniettabile sterile, apirogena, con elettroliti multipli, tipo 1 pH 7,4)
- Dispositivi asettici per il trasferimento del prodotto (aghi per siringhe da 18 gauge senza filtro, adattatore Luer Lock, tappo Luer Lock).

Preparazione del diluente

- Selezionare il volume di diluente appropriato (30 mL per peso del paziente ≤ 40 kg; 50 mL per peso del paziente > 40 kg).
- Aspirare asetticamente il volume selezionato di diluente nella siringa dosatrice.

Scongelamento

- Il processo di scongelamento di Ebvallo può iniziare quando il paziente è presente e dopo essere stato valutato clinicamente.
- Rimuovere la confezione dai vapori di azoto liquido a ≤ -150 °C.
- Durante lo scongelamento, i flaconcini congelati di Ebvallo devono essere posti all'interno di un sacchetto sterile per evitare contaminazioni e scongelati in posizione verticale in un bagno d'acqua a 37 °C o con un dispositivo di scongelamento a secco.
- Registrare l'inizio del tempo di scongelamento. Mentre il medicinale si scongela, roteare delicatamente il flaconcino del prodotto fino a completo scongelamento verificato mediante controllo visivo (circa 2,5-15 minuti). Il prodotto deve essere rimosso dal dispositivo di scongelamento immediatamente dopo il completamento dello scongelamento.
- La preparazione della dose deve essere completata entro 1 ora dall'inizio dello scongelamento.
- Il prodotto scongelato o preparato non deve essere ricongelato. Non irradiare.

Diluizione e preparazione della dose

- Capovolgere delicatamente il (i) flaconcino(i) fino a miscelare la dispersione cellulare.
- Aspirare in modo asettico il volume di dispersione cellulare richiesto dal flaconcino o dai flaconcini di prodotto nella siringa di prelievo del prodotto utilizzando un ago senza filtro da 18 gauge (vedere paragrafo 4.2).
- Trasferire asetticamente la dispersione cellulare dalla siringa di prelievo del prodotto alla siringa dosatrice (precedentemente riempita con diluente). Assicurarsi che tutto il contenuto sia trasferito dalla siringa di prelievo del prodotto.
- Ispezionare Ebvallo diluito nella siringa dosatrice: la dispersione cellulare deve apparire come una soluzione traslucida e torbida. Se compaiono grumi visibili, continuare a mescolare delicatamente la soluzione. Piccoli grumi di materiale cellulare devono essere sciolti miscelando manualmente con delicatezza il contenuto.
- Mantenere Ebvallo tra 15 °C e 25 °C durante la preparazione e la somministrazione della dose. La preparazione della dose deve essere completata entro 1 ora dall'inizio dello scongelamento. La somministrazione deve essere completata entro 3 ore dall'inizio dello scongelamento. Ebvallo contiene il 10% di DMSO (dimetilsolfossido). Ebvallo deve essere iniettato al paziente il prima possibile dopo lo scongelamento.

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale, devono essere seguite le linee guida locali sulla manipolazione di materiale di derivazione umana, che possono includere il lavaggio della pelle contaminata e la rimozione degli abiti contaminati. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con Ebvallo devono essere decontaminati con un disinfettante appropriato.

Precauzioni da prendere per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e tutto il materiale che è stato a contatto con Ebvallo (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità con le linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francia

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1700/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 dicembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)
BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I)
DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA’
POST-AUTORIZZATIVE PER L’AUTORIZZAZIONE
ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN
CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E> PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori dei principi attivi biologici

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

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del

profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITA' POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO RILASCIATA IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto, ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di garantire un adeguato monitoraggio della sicurezza e dell'efficacia di tabelecleucel nel trattamento di pazienti con EBV ⁺ PTLT, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire aggiornamenti annuali su qualsiasi nuova informazione riguardante la sicurezza e l'efficacia di tabelecleucel.	Annualmente (con rivalutazione)
Studio post-autorizzativo non interventistico sulla sicurezza (PASS): uno studio osservazionale di sicurezza post-autorizzazione per descrivere la sicurezza e l'efficacia di Tabelecleucel in pazienti con malattia linfoproliferativa post-trapianto positivi al virus di Epstein-Barr. Tabelecleucel in pazienti con malattia linfoproliferativa post-trapianto positivi al virus di Epstein-Barr in un setting di Real World in Europa.	Presentazione del protocollo: entro 3 mesi dall'autorizzazione all'immissione in commercio Report sullo stato di avanzamento dello studio: Annualmente (con rivalutazione annuale)
Al fine di caratterizzare ulteriormente l'efficacia e la sicurezza a lungo termine di tabelecleucel nei pazienti con EBV ⁺ PTLT, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà fornire i risultati finali dello studio in corso ATA129-EBV-302: uno studio multicentrico, in aperto, di fase 3 su Tabelecleucel per soggetti trapiantati di organi solidi o di cellule ematopoietiche allogeniche con malattia linfoproliferativa post-trapianto associata al virus di Epstein-Barr dopo il fallimento di Rituximab o Rituximab e chemioterapia.	Report ad interim: con rivalutazione annuale CSR finale: Dicembre 2027

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ cellule/mL dispersione per preparazione iniettabile
tabelecleucel (cellule T vitali EBV-specifiche)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Immunoterapia allogenica a cellule T specifica per il virus di Epstein-Barr (EBV). Ogni flaconcino contiene 1 mL di volume erogabile ad una concentrazione di $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ cellule T vitali/mL di dispersione per iniezione.

Questo medicinale contiene cellule di origine umana.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: dimetilsolfossido, albumina sierica umana, tampone fosfato salino. Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Dispersione per preparazione iniettabile

La confezione contiene una singola dose (da 1 a 6 flaconcini) in accordo alla dose necessaria per il paziente. Ogni flaconcino contiene 1 mL di volume erogabile.

Vedere concentrazione effettiva e foglio informativo del lotto per il calcolo della dose del paziente.

5. MODO E VIA (E) DI SOMMINISTRAZIONE

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

Non scongelare i flaconcini fino a quando il paziente non è presente e in attesa della somministrazione.

Prima dello scongelamento assicurarsi che:

1. Gli identificativi del paziente e la riconciliazione prodotto-paziente siano stati confermati
2. I calcoli della dose siano completi
3. I materiali richiesti siano disponibili
4. Il paziente sia pronto per la somministrazione

Per uso endovenoso dopo diluizione.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA (E) AVVERTENZA (E) PARTICOLARE (I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare congelato a $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ in vapori di azoto liquido. Non scongelare il medicinale fino al momento dell'uso. Non ricongelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione dei residui di materiali di origine umana.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francia

12. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1700/001

13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

PFPIN:
ID paziente dell'istituto:
Numero di lotto:
Numero FDP:
Numero di flaconcini:
Concentrazione effettiva: $X.X \times 10^7$ cellule T vitali/mL
ID Donatore:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATORE UNICO - CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Non pertinente.

18. IDENTIFICATORE UNICO - DATI LEGGIBILI
--

Non pertinente.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ cellule/mL dispersione per preparazione iniettabile
tabelecleucel (cellule T vitali EBV-specifiche)
Uso EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

Lotto XXXXXXXXXXXX
ID donatore XXXX-XXXX-X

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

MFD
allogenico

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL FOGLIO INFORMATIVO DEL LOTTO INCLUSO IN CIASCUNA SPEDIZIONE PER PAZIENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
--

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ cellule/mL dispersione per preparazione iniettabile
tabelecleucel (cellule T vitali EBV-specifiche)

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO
--

Immunoterapia allogenica a cellule T specifica per il virus di Epstein-Barr (EBV). Ogni flaconcino contiene 1 mL di volume erogabile ad una concentrazione di $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ cellule T vitali/mL di dispersione per iniezione.

Questo medicinale contiene cellule di origine umana.

La concentrazione effettiva indicata di seguito deve essere utilizzata per calcolare la dose del paziente.

3. CONTENUTO IN PESO, IN VOLUME O IN UNITÀ E DOSE DEL MEDICINALE

CALCOLO DELLA DOSE PER PAZIENTE

Volume di diluente da utilizzare (mL) _____

Peso del paziente (kg) _____

× dose target (2×10^6 cellule T vitali/kg) =

Cellule T vitali da somministrare _____

÷

Concentrazione effettiva (cellule T vitali/mL) _____

=

Volume di dispersione di cellule scongelate richiesto (mL) _____

4. MODALITA' E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE
--

Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.

Non scongelare i flaconcini fino a quando il paziente non è presente e in attesa della somministrazione.

Prima dello scongelamento assicurarsi che:

1. Gli identificativi del paziente e la riconciliazione prodotto-paziente siano stati confermati
2. I calcoli della dose siano completi
3. I materiali richiesti siano disponibili
4. Il paziente sia pronto per la somministrazione

Per uso endovenoso dopo diluizione.

5. ALTRA AVVERTENZE(A) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

Conservare questo documento e tenerlo a disposizione durante la preparazione della somministrazione di Ebvallo.

6. NUMERO DI LOTTO

Conservare congelato a $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$ in vapori di azoto liquido. Non scongelare il medicinale fino ad immediatamente prima della preparazione per la somministrazione. Non ricongelare.

La sicurezza del trasporto e la qualità del prodotto durante la spedizione sono monitorate attraverso i fornitori di servizio del trasporto e gli spedizionieri. Al momento della preparazione della dose, deve essere effettuata la conferma della conservazione del farmaco a $\leq -150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Inoltre, la riconciliazione prodotto-paziente deve essere eseguita confrontando le informazioni contenute in questo documento con 1) la confezione (confrontando i numeri PFPIN e FDP) e con 2) l'etichetta del flaconcino (confrontando il numero di lotto e l'ID donatore).

7. DATA DI SCADENZA E ALTRE INFORMAZIONI SPECIFICHE SUL LOTTO**INFORMAZIONI SUL LOTTO FORNITO**

Il seguente lotto è stato prodotto e incluso in questa spedizione:

Numero di lotto		
ID Donatore		
Numero prodotto farmaceutico finito (FDP)		
Numero di flaconcini		
Concentrazione effettiva (cellule T vitali/mL)		
Data di scadenza		
Donatore/Cellule donate Marcatori di citomegalovirus (CMV)	Anticorpi IgM	
	Anticorpi IgG	
	Test degli acidi nucleici (NAT)	

PROFILO HLA DEL LOTTO DI PRODOTTO (restrizioni in **grassetto rosso)**

HLA	ALLELE 1	ALLELE 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

8. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Il medicinale non utilizzato deve essere smaltito in conformità alle linee guida locali sulla manipolazione dei residui di materiali di origine umana.

9. CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO

INFORMAZIONI DEL PAZIENTE

Numero di identificazione del paziente Pierre Fabre (PFPIN)	
Identificazione del paziente dell'istituto	
Peso del paziente (kg)	
SEC	

10. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
--

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francia

11. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1700/001

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ cellule/mL dispersione per preparazione iniettabile
tabelecleucel (cellule T vitali EBV-specifiche)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima che le sia somministrato questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ebvallo e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Ebvallo
3. Come viene somministrato Ebvallo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ebvallo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Ebvallo e a che cosa serve

Ebvallo contiene il principio attivo tabelecleucel.

Tabelecleucel è un'immunoterapia allogenica a cellule T. Si chiama immunoterapia allogenica perché le cellule del sangue utilizzate per produrre questo medicinale provengono da donatori umani che non hanno legami di parentela con il paziente da trattare. Ebvallo viene prodotto in laboratorio a partire da cellule T (un tipo di globuli bianchi) di un donatore sano che è immune al virus di Epstein-Barr. Queste cellule sono state selezionate per essere compatibili con lo specifico paziente che riceve Ebvallo. Ebvallo è somministrato mediante iniezione endovenosa.

Ebvallo è usato per trattare un raro tipo di tumore chiamato malattia linfoproliferativa post-trapianto associata al virus di Epstein-Barr (EBV⁺ PTLD) per pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 2 anni. Alcune persone sviluppano questa malattia mesi o anni dopo essere stati sottoposti a un trapianto. Prima di essere trattati con Ebvallo, i pazienti saranno precedentemente trattati con altri medicinali (come anticorpi monoclonali o agenti chemioterapici)

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Ebvallo

Non le deve essere somministrato Ebvallo

- se è allergico a tabelecleucel o ad uno qualsiasi dei componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6). Se pensa di essere allergico, chiedi consiglio al tuo medico.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima della somministrazione di Ebvallo, se:

- ha subito un trapianto di organo solido o di midollo osseo, in modo che il medico possa monitorare i segni e i sintomi del rigetto dell'organo trapiantato.
- ha 65 anni o più, in modo che il medico possa monitorarla per eventuali effetti collaterali gravi. Ebvallo deve essere utilizzato con cautela in pazienti anziani.

Si rivolga al medico o all'infermiere dopo la somministrazione di Ebvallo, se:

- ha segni e sintomi di riacutizzazione della sintomatologia tumorale (tumor flare reaction). A seconda della localizzazione del tumore, Ebvallo può causare un effetto collaterale chiamato tumor flare reaction. Il tumore o i linfonodi ingrossati possono diventare improvvisamente dolorosi o aumentare di dimensioni e potrebbero causare problemi agli organi vicini al tumore. Questa reazione si verifica generalmente nei primi giorni dopo la somministrazione di Ebvallo. Il medico la monitorerà dopo le prime dosi per controllare se il tumore o il linfonodo si accrescono, causando problemi. Il medico può prescrivere altri medicinali per trattare o prevenire la tumor flare reaction.
- ha segni e sintomi della malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD). Tali sintomi comprendono eruzione cutanea, alterazione dei livelli di enzimi del fegato nel sangue, ingiallimento della pelle, nausea, vomito, diarrea e sangue nelle feci.
- ha segni e sintomi di una grave reazione immunitaria chiamata sindrome da rilascio di citochine (CRS), come febbre, brividi, pressione sanguigna bassa e respiro corto.
- ha segni e sintomi di una grave reazione immunitaria chiamata sindrome da neurotossicità associata alle cellule immunitarie effettrici (ICANS), come riduzione del livello di coscienza, confusione, crisi convulsive ed edema cerebrale.
- ha segni e sintomi di reazioni correlate all'infusione, come febbre.

Un eccipiente di Ebvallo chiamato dimetilsolfossido (DMSO) può causare una reazione allergica. Il medico o l'infermiere la monitoreranno per identificare segni e sintomi di una reazione allergica. Vedere sezione 2 “Ebvallo contiene sodio e dimetilsolfossido (DMSO)”.

Ebvallo è testato per escludere la presenza di agenti infettivi, tuttavia esiste un minimo rischio di infezione. Il medico o l'infermiere la monitoreranno per individuare la comparsa di segni e sintomi di infezioni e le prescriveranno il trattamento secondo necessità.

Dopo il trattamento con Ebvallo, non deve donare sangue, organi, tessuti o cellule.

Altri medicinali ed Ebvallo

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Prima che le venga somministrato Ebvallo, informi il medico o l'infermiere se sta assumendo medicinali come chemioterapici o corticosteroidi. Se sta assumendo chemioterapici, questi medicinali possono influenzare l'effetto di Ebvallo. Se stesse assumendo corticosteroidi, il medico potrebbe ridurre la dose di corticosteroidi.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima che le venga somministrato questo medicinale. Questo perché gli effetti di questo medicinale nelle donne in gravidanza o che allattano non sono noti e

possono danneggiare il feto o il bambino allattato al seno. Ebvallo non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne che potrebbero rimanere incinte e che non usano contraccettivi.

- Se è in gravidanza o pensa di esserlo dopo aver iniziato il trattamento con Ebvallo, si rivolga immediatamente al medico.
- Discuta la necessità di contraccezione con il proprio medico.
- Si rivolga al medico se è in allattamento o se prevede di farlo. Il medico la aiuterà a decidere se interrompere l'allattamento o se interrompere l'assunzione di Ebvallo, considerando i benefici dell'allattamento al seno per il bambino e i benefici di Ebvallo per la madre.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Ebvallo ha una minima influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Se si verificano cambiamenti nella capacità di pensiero o nel livello di attenzione dopo il trattamento con questo medicinale, non guidi veicoli o usi macchinari e informi immediatamente il medico.

Ebvallo contiene sodio e dimetilsolfossido (DMSO)

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino, cioè è essenzialmente “privo di sodio”.

Questo medicinale contiene 100 mg di DMSO per mL. Vedere sezione 2 “Avvertenze e precauzioni”.

3. Come viene somministrato Ebvallo

Ebvallo le sarà sempre somministrato da un medico o da un infermiere in un centro di trattamento qualificato.

Il medico o l'infermiere le somministreranno Ebvallo tramite iniezione in vena. Di solito sono necessari da 5 a 10 minuti per ogni iniezione.

Ogni ciclo di trattamento ha la durata di 35 giorni. Le sarà somministrata 1 iniezione a settimana per 3 settimane, seguita da circa 2 settimane di osservazione per valutare se è necessario più di un ciclo. Il medico deciderà il numero di cicli che riceverà in base alla risposta della malattia a Ebvallo.

Prima che le venga somministrato Ebvallo

Il medico o l'infermiere monitoreranno i suoi segni vitali prima di ogni iniezione.

Dopo che le è stato somministrato Ebvallo

Il medico o l'infermiere monitoreranno i suoi segni vitali, compresa la pressione sanguigna, per circa 1 ora dopo l'iniezione.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Informi immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati dopo aver ricevuto Ebvallo:

- Tumor flare reaction con sintomi quali respiro corto, cambiamenti nella capacità di pensiero e del livello di attenzione, dolore in corrispondenza del sito tumorale, linfonodi gonfi e dolenti in corrispondenza del sito tumorale, febbre leggera.
- Malattia del trapianto contro l'ospite (GvHD) con sintomi come eruzione cutanea, alterazione dei livelli di enzimi del fegato nel sangue, ingiallimento della pelle, nausea, vomito, diarrea e sangue nelle feci.

Altri possibili effetti indesiderati

Molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10)

- Febbre
- Diarrea
- Stanchezza
- Sensazione di malessere (nausea)
- Bassi livelli di globuli rossi (anemia)
- Appetito ridotto
- Diminuzione dei livelli di sodio nel sangue
- Dolore o fastidio addominale
- Diminuzione del numero di globuli bianchi (inclusi i neutrofili)
- Livelli aumentati degli enzimi del fegato nel sangue
- Stitichezza
- Livelli aumentati dell'enzima fosfatasi alcalina nel sangue
- Diminuzione dei livelli di ossigeno
- Disidratazione
- Pressione sanguigna bassa
- Naso chiuso
- Eruzione cutanea che può essere arrossata, irregolare o piena di pus

Comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10)

- Capogiri
- Mal di testa
- Livelli diminuiti di magnesio, potassio o calcio nel sangue
- Prurito
- Brividi
- Diminuzione del numero di globuli bianchi nel sangue (linfociti)
- Diminuzione del numero di globuli bianchi (neutrofili) con febbre
- Debolezza muscolare
- Dolore articolare, gonfiore e rigidità
- Livelli aumentati di creatinina nel sangue
- Respiro sibilante
- Confusione e disorientamento
- Mal di schiena
- Dolori muscolari
- Infezione di naso e gola
- Dolore toracico
- Livelli aumentati di lattato deidrogenasi nel sangue
- Infiammazione del colon
- Dolore
- Diminuzione del numero di piastrine nel sangue
- Gonfiore addominale
- Delirio
- Riduzione del livello di coscienza
- Vampate di calore
- Infiammazione dei polmoni
- Sonnolenza
- Battito cardiaco accelerato
- Dolore in sede tumorale
- Livelli diminuiti di fibrinogeno nel sangue (una proteina coinvolta nella coagulazione del sangue)
- Flatulenza
- Tumefazioni

- Ulcera cutanea
- Colore blu della pelle a causa dei bassi livelli di ossigeno
- Defecazione difficoltosa o dolorosa
- Deterioramento dello stato di salute fisica generale
- Intorpidimento, formicolio o sensazione di bruciore alle mani e ai piedi
- Sanguinamento polmonare
- Alterazione del colore della pelle
- Infezione della cute
- Distruzione del tessuto molle
- Tosse persistente

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione](#) riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Ebvallo

Il medico, il farmacista o l'infermiere sono responsabili della conservazione di questo medicinale e del corretto smaltimento del prodotto non utilizzato. Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza. La data di scadenza è riportata sul foglio informativo del lotto e sulla confezione.

Conservare Ebvallo congelato in vapori di azoto liquido a una temperatura pari o inferiore a -150 °C fino allo scongelamento per l'uso.

Il medicinale deve essere scongelato e diluito entro 1 ora dall'inizio dello scongelamento. La somministrazione deve essere completata entro 3 ore dall'inizio dello scongelamento.

Conservare a una temperatura compresa tra 15 °C e 25 °C dopo aver completato lo scongelamento e la diluizione. Proteggere il prodotto dalla luce. Non ricongelare. Non irradiare.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Ebvallo

- Ebvallo contiene tabelecleucel ad una concentrazione approssimativa da $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ cellule/mL.
- Gli altri componenti (eccipienti) sono: dimetilsolfossido, albumina sierica umana, tampone fosfato salino. Vedere paragrafo 2 "Ebvallo contiene sodio e dimetilsolfossido (DMSO)".

Descrizione dell'aspetto di Ebvallo e contenuto della confezione

Ebvallo è una dispersione cellulare iniettabile traslucida, da incolore a leggermente gialla.

Ebvallo è fornito in astucci contenenti da 1 a 6 flaconcini a seconda della dose necessaria per il paziente. Ogni flaconcino contiene 1 mL di questo medicinale.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavaur

Francia

Prodotto da

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Parc industriel de la Chartreuse

81100 Castres

Francia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione in "circostanze eccezionali". Ciò significa che, data la rarità della malattia, non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

È importante leggere l'intero contenuto di questa procedura prima di somministrare Ebvallo.

Precauzioni da prendere prima di maneggiare o somministrare il medicinale

- Questo medicinale contiene cellule ematiche umane. Pertanto, gli operatori sanitari che manipolano Ebvallo devono adottare le opportune precauzioni (indossando guanti e occhiali protettivi) per evitare la potenziale trasmissione di malattie infettive.

Preparazione prima della somministrazione

- L'identità del paziente deve corrispondere agli identificativi del paziente (PFPIN e ID paziente dell'istituto) riportati sul foglio informativo del lotto di Ebvallo allegato e sulla confezione. La riconciliazione prodotto-paziente deve essere eseguita facendo corrispondere le informazioni sul foglio informativo del lotto con 1) la confezione (confrontando i numeri PFPIN e FDP) e con 2) l'etichetta del flaconcino (confrontando i numeri di lotto e l'ID donatore). Non preparare o somministrare Ebvallo se l'identità del paziente o la riconciliazione prodotto-paziente non possono essere confermate. Prima dello scongelamento, assicurarsi che siano stati completati i calcoli della dose richiesta, che tutti i materiali necessari per preparare la dose siano disponibili e che il paziente sia presente e sia stato valutato clinicamente.

Calcoli della dose

- Per informazioni sulla concentrazione di cellule per flaconcino, consultare il foglio informativo del lotto allegato e la confezione.
- Nota: la concentrazione di cellule T vitali sul foglio informativo del lotto e sulla confezione è la concentrazione effettiva di ciascun flaconcino. Questo può essere diverso dalla concentrazione

nominale indicata sull'etichetta del flaconcino, che non deve essere utilizzata per il calcolo della preparazione della dose. Ogni flaconcino contiene almeno 1 mL di volume erogabile.

Preparazione del diluente

- Selezionare il volume di diluente appropriato (30 mL per il peso del paziente ≤ 40 kg; 50 mL per il peso del paziente > 40 kg).
- Aspirare asetticamente il volume selezionato di diluente nella siringa dosatrice.

Scongelamento

- Il processo di scongelamento di Ebvallo può iniziare quando il paziente è presente in ospedale ed è stato valutato clinicamente.
- Rimuovere la confezione dai vapori di azoto liquido a ≤ -150 °C.
- Durante lo scongelamento, i flaconcini congelati di Ebvallo devono essere posti all'interno di un sacchetto sterile per proteggerli dalla contaminazione e scongelati in posizione verticale in un bagno d'acqua a 37 °C o in dispositivo di scongelamento a secco.
- Registrare l'inizio del tempo di scongelamento. Mentre il medicinale si scongela, roteare delicatamente il flaconcino del prodotto fino a completo scongelamento verificato mediante controllo (circa 2,5-15 minuti). Il prodotto deve essere rimosso dal dispositivo di scongelamento immediatamente dopo il completamento dello scongelamento.
- La preparazione della dose deve essere completata entro un'ora dall'inizio dello scongelamento.
- Il prodotto scongelato o preparato non deve essere ricongelato. Non irradiare.

Diluizione e preparazione della dose

- Capovolgere delicatamente il (i) flaconcino(i) fino a miscelare la dispersione cellulare.
- Aspirare in modo asettico il volume di dispersione cellulare richiesto dal flaconcino o dai flaconcini di prodotto forniti nella siringa di prelievo del prodotto utilizzando un ago senza filtro da 18 gauge.
- Trasferire asetticamente la dispersione cellulare dalla siringa di prelievo del prodotto alla siringa dosatrice (precedentemente riempita con diluente). Assicurarsi che tutto il contenuto sia trasferito dalla siringa di prelievo del prodotto.
- Ispezionare Ebvallo diluito nella siringa dosatrice: la dispersione cellulare deve apparire come una soluzione traslucida e torbida. Se compaiono grumi visibili, continuare a mescolare delicatamente la soluzione. Piccoli grumi di materiale cellulare devono essere sciolti miscelando manualmente con delicatezza il contenuto.
- Mantenere Ebvallo tra 15 °C e 25 °C durante la preparazione e la somministrazione della dose. La preparazione della dose deve essere completata entro 1 ora dall'inizio dello scongelamento. La somministrazione deve essere completata entro 3 ore dall'inizio dello scongelamento. Ebvallo contiene il 10% di DMSO (dimetilsolfossido). Ebvallo deve essere iniettato al paziente il prima possibile dopo lo scongelamento.

Somministrazione

- Somministrare Ebvallo come singola dose endovenosa dopo la diluizione.
- Collegare la siringa del medicinale finale al catetere endovenoso (EV) del paziente e iniettarlo nell'arco di 5-10 minuti.
- Una volta che Ebvallo è stato completamente erogato dalla siringa, lavare la linea endovenosa con ≥ 10 mL di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Misure da adottare in caso di esposizione accidentale

In caso di esposizione accidentale, devono essere seguite le linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana, che possono includere il lavaggio della pelle contaminata e la rimozione degli indumenti contaminati. Le superfici di lavoro e i materiali che sono stati potenzialmente a contatto con Ebvallo devono essere decontaminati con un disinfettante appropriato.

Precauzioni da prendere per lo smaltimento del medicinale

Il medicinale non utilizzato e tutto il materiale che è stato a contatto con Ebvallo (rifiuti solidi e liquidi) devono essere manipolati e smaltiti come rifiuti potenzialmente infettivi in conformità con le linee guida locali sulla manipolazione di materiale di origine umana.