

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebvallo  $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$  celler/ml injeksjonsvæske, dispersjon

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

### 2.1 Generell beskrivelse

Ebvallo (tabelekleucel) er en allogen Epstein-Barr-virus (EBV)-spesifikk T-celleterapi som finner og dreper EBV-positive celler på en måte som tar hensyn til HLA-restriksjoner (HLA – humant leukocyttantigen). Tabelekleucel er produsert av T-celler som høstes fra blodet til humane donorer. Hver Ebvallo-batch blir spesifisitetstestet for lysis av EBV<sup>+</sup>-mål, T-celle HLA-restriksjon for spesifikk lysis og verifisering av lav alloreaktivitet. En Ebvallo-batch blir valgt ut for hver enkelt pasient fra den eksisterende produktbeholdningen, basert på adekvat HLA-restriksjon.

### 2.2 Kvalitativ og kvantitativ sammensetning

Hvert hetteglass inneholder 1 ml Ebvallo for administrasjon i en konsentrasjon på  $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$  levedyktige T-celler/ml injeksjonsvæske, dispersjon. Den kvantitative informasjonen vedrørende faktisk konsentrasjon, HLA-profil og beregning av pasientdose er angitt i partiinformasjonsarket (LIS – Lot Information Sheet) som følger med forsendelsen av det medisinske produktet.

Det totale antallet hetteglass i hver eske (mellom 1 hetteglass og 6 hetteglass) tilsvarer den nødvendige dosen til den enkelte pasient, avhengig av pasientens kroppsvekt (se pkt. 4.2 og 6.5).

#### Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 100 mg dimetylsulfoksid (DMSO) per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, dispersjon  
En gjennomskinnelig, fargeløs til svakt gul celledispersjon

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Ebvallo er indisert som monoterapi til behandling av voksne og pediatriske pasienter fra 2 år og eldre med tilbakefall av eller refraktær Epstein-Barr-virus-positiv post-transplantasjonslymfoproliferativ sykdom (EBV<sup>+</sup> PTLD) som har fått minst én tidligere behandling. For pasienter som har gjennomgått solid organtransplantasjon inkluderer tidligere behandling kjemoterapi, med mindre kjemoterapi er uegnet.

## 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Ebvallo skal administreres under oppsyn av en lege som har erfaring med behandling av kreft, under kontrollerte forhold der nødvendig utstyr for håndtering av bivirkninger er tilgjengelig, inkludert bivirkninger som krever umiddelbare tiltak.

### Dosering

Behandlingen består av flere doser til injeksjon som inneholder en dispersjon av levedyktige T-celler i ett eller flere hetteglass.

Den anbefalte dosen av Ebvallo inneholder  $2 \times 10^6$  levedyktige T-celler per kg av pasientens kroppsvekt.

### *Beregning av dose*

Pasientvekt (kg)  $\times$  måldose ( $2 \times 10^6$  levedyktige T-celler/kg) = Levedyktige T-celler som skal administreres

Levedyktige T-celler som skal administreres  $\div$  Faktisk konsentrasjon (levedyktige T-celler/ml)\* = Volum av tint celledispersjon som kreves (ml)\*\*

\*Se partiinformasjonsarket (LIS – Lot Information Sheet) og esken som følger med produktet for informasjon vedrørende faktisk cellekonsentrasjon per hetteglass.

\*\*Volum av tint celledispersjon som kreves, se pkt. 6.6.

Merk: Konsentrasjonen av levedyktige T-celler angitt på LIS og esken er den faktiske konsentrasjonen i hvert hetteglass. Denne kan være forskjellig fra den nominelle konsentrasjonen som er listet opp på hetteglassetiketten, som ikke skal benyttes for beregning av dose. Hvert hetteglass inneholder 1 ml volum til administrasjon.

Legemidlet administreres over flere 35-dagers sykluser, der pasientene får Ebvallo på dag 1, 8 og 15, etterfulgt av observasjon til og med dag 35. Respons blir vurdert omtrent på dag 28.

Antall sykluser for administrasjon av legemidlet bestemmes av pasientens respons på behandlingen som vist i tabell 1. Dersom det ikke oppnås fullstendig eller delvis respons, kan pasienten flyttes over til en Ebvallo-batch med en annen HLA-restriksjon (opptil 4 ulike restriksjoner) tatt fra den eksisterende produktbeholdningen.

**Tabell 1: Behandlingsalgoritme**

Observert respons <sup>a</sup>	Handling
Fullstendig respons (CR)	Administrer ytterligere en syklus med Ebvallo med samme HLA-restriksjon. Dersom pasienten oppnår 2 etterfølgende fullstendige responser (maksimal respons), anbefales ingen videre behandling med Ebvallo.
Delvis respons (PR)	Administrer ytterligere en syklus med Ebvallo med samme HLA-restriksjon. Dersom pasienten oppnår 3 etterfølgende delvise responser (maksimal respons), anbefales ingen videre behandling med Ebvallo.
Stabil sykdom (SD)	Administrer ytterligere en syklus med Ebvallo med samme HLA-restriksjon. Dersom den påfølgende syklusen resulterer i ytterligere stabil sykdom, administrer Ebvallo med en annen HLA-restriksjon.
Progressiv sykdom (PD)	Administrer ytterligere en syklus med Ebvallo med en annen HLA-restriksjon.
Ikke fastslått respons (IR)	Administrer ytterligere en syklus med Ebvallo med samme HLA-restriksjon. Dersom den påfølgende syklusen resulterer i enda en ikke fastslått respons, administrer Ebvallo med en annen HLA-restriksjon.

<sup>a</sup> Fullstendig respons på slutten av en syklus etterfulgt av delvis respons eller annen respons ved hvilken som helst av de påfølgende syklusene anses som progressiv sykdom.

### *Overvåking*

Det anbefales å overvåke vitale tegn umiddelbart før hver injeksjon med Ebvallo, innen 10 minutter etter at injeksjonen er fullført og i 1 time etter start av injeksjonen (se pkt. 4.4).

### *Glemt dose*

Dersom en pasient går glipp av en dose, skal den glemte dosen gis så snart det er praktisk mulig.

### Spesielle populasjoner

#### *Eldre*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter  $\geq 65$  år (se pkt. 5.1). Ebvallo må brukes med forsiktighet hos eldre (se pkt. 4.4).

#### *Nedsatt lever- og nyrefunksjon*

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

#### *Pediatrik populasjon*

Dosering og administrasjon hos pediatriske pasienter i alderen 2 år og eldre er de samme som hos voksne pasienter.

Sikkerhet og effekt av Ebvallo hos barn under 2 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Ebvallo er kun til intravenøs bruk.

#### *Administrasjon*

- Administer Ebvallo som en enkelt intravenøs dose etter fortykning.
- Koble sprøyten med legemidlet til pasientens intravenøse kateter og injiser over 5 til 10 minutter.
- Så snart hele volumet med Ebvallo er levert fra sprøyten, skyll den intravenøse linjen med  $\geq 10$  ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon.

For instruksjoner om tilberedning, utilsiktet eksponering og destruksjon av legemidlet, se pkt. 6.6.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Sporbarhet

Sporbarhetskravene for cellebaserte legemidler for avansert terapi skal følges. For å sikre sporbarhet skal navnet på preparatet, partinummer og pasientens navn oppbevares i 30 år etter legemidlets utløpsdato.

### Tumor flare-reaksjon (TFR)

Tilfeller av TFR har forekommet i forbindelse med bruk av Ebvallo, hovedsakelig de første dagene etter at behandlingen er administrert. TFR manifesterer seg som en akutt inflammatorisk reaksjon i tilknytning til tumorsteder og kan inkludere plutselig og smertefull økning i tumorstørrelse eller forstørrede sykdomsrelaterte lymfeknuter. TFR kan ligne sykdomsprogresjon.

Pasienter med høy tumorbyrde før behandlingen har risiko for å få alvorlig TFR. Avhengig av lokasjonen til tumoren eller lymfadenopati kan det oppstå komplikasjoner (f.eks. pustevansker og kognitive lidelser), inkludert kompresjon/obstruksjon av tiliggende anatomiske strukturer. Analgetika, ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID-er) eller lokalisert radioterapi kan vurderes før administrasjon av Ebvallo for pasienter der tumorlokasjon potensielt kan føre til komplikasjoner. Pasientene bør overvåkes nøye for tegn og symptomer på TFR, særlig i løpet av den første syklusen.

#### Transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD)

Det er rapportert om tilfeller av GvHD etter behandling med Ebvallo. Det kan være at dette skyldes reduksjonen eller seponeringen av immunsuppressive terapier i forbindelse med behandlingen av PTLD, og ikke er en direkte effekt av Ebvallo. Nytteten av behandling med Ebvallo bør vurderes opp mot risikoen for GvHD. Pasientene bør overvåkes for tegn og symptomer på GvHD, som f.eks. hudutslett, unormale leverenzymmer i blodet, gulsott, kvalme, oppkast, diaré og blodig avføring.

#### Transplantatavstøtning av solide organer

Det er rapportert om avstøtning av transplanterte solide organer etter behandling med Ebvallo. Behandling med Ebvallo kan øke risikoen for transplantatavstøtning hos mottakere av solide organer. Det kan være at dette skyldes reduksjonen eller seponeringen av immunsuppressive terapier i forbindelse med behandlingen av PTLD, og ikke er en direkte effekt av Ebvallo. Nytteten av behandling med Ebvallo bør vurderes opp mot risikoen for mulig transplantatavstøtning av solide organer før behandlingen startes. Pasientene bør overvåkes for tegn og symptomer på transplantatavstøtning av solide organer.

#### Avstøtning av benmargstransplantat

Det er en potensiell risiko for avstøtning av benmargstransplantat på grunn av humorale eller celledmedierte immunreaksjoner. I kliniske studier er det ikke rapportert tilfeller av avstøtning av benmargstransplantat. Pasienten skal overvåkes med tanke på tegn og symptomer på avstøtning av benmargstransplantat.

#### Cytokinfrigjøringsyndrom (CRS)

Det er rapportert om tilfeller av CRS etter behandling med Ebvallo. Pasientene bør overvåkes for tegn og symptomer på CRS, som f.eks. pyreksi, frysninger, hypotensjon og hypoksi. Før CRS kan diagnostiseres, skal alle andre årsaker til systemisk inflammatorisk respons, inkludert infeksjon, utelukkes. CRS skal behandles etter legens vurdering og basert på pasientens kliniske presentasjon.

#### Immuneffektorcelleassosiert nevrotoksisitetssyndrom (ICANS)

Det er rapportert om tilfeller av ICANS etter behandling med Ebvallo. Pasientene bør overvåkes for tegn og symptomer på ICANS, som f.eks. nedsatt bevissthetsnivå, forvirring, anfall og cerebralt ødem. Før ICANS kan diagnostiseres, skal andre årsaker utelukkes.

#### Infusjonsrelaterte reaksjoner

Etter injeksjon av Ebvallo er det rapportert om tilfeller av infusjonsrelaterte reaksjoner, som pyreksi og ikke-kardial brystsmerte. Pasientene bør overvåkes for tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner i minst 1 time etter behandlingen.

#### Overfølsomhetsreaksjoner

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, herunder anafylaksi, kan skyldes dimetylsulfoksid (DMSO) i Ebvallo.

### Overføring av smittestoffer

Ebvallo er høstet fra blodcellene til humane donorer. Donorene blir screenet og har testet negativt for relevante overførbare smittefarlige stoffer og sykdommer, inkludert HBV, HCV og HIV. Selv om tablekleucel-batchene blir testet for sterilitet, mykoplasma og utilsiktet overføring av stoffer, finnes det en risiko for overføring av smittestoffer.

Noen av tablekleucel-batchene blir produsert med utgangspunkt i donorer som er CMV-positive (CMV – cytomegalovirus). Alle batchene blir testet for å sikre at det ikke påvises risiko for utilsiktet overføring av smittefarlige stoffer, inkludert CMV. I løpet av den kliniske utviklingen ble tablekleucel-batcher produsert fra CMV-positive donorer, administrert til CMV-negative pasienter når det ikke var mulig å oppnå en adekvat batch fra en CMV-seronegativ donor. I denne subpopulasjonen ble det ikke observert serokonvertering.

Helsepersonell som administrerer Ebvallo skal derfor overvåke pasienter med hensyn til tegn og symptomer på infeksjoner etter behandling, og behandle disse på en forsvarlig måte dersom det er nødvendig.

### Blod-, organ-, vevs- og celledonasjon

Pasienter behandlet med Ebvallo skal ikke gi blod, organer, vev og celler til transplantasjon.

### Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hvert hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

### Eldre populasjon

Det er kun begrensede data tilgjengelig for den eldre populasjonen. På bakgrunn av tilgjengelige data kan den eldre populasjonen ( $\geq 65$  år) ha økt risiko for alvorlige bivirkninger som fører til sykehusinnleggelse / langvarig sykehusopphold, psykiatriske lidelser, karsykdommer samt infeksiøse og parasittære sykdommer. Ebvallo må brukes med forsiktighet hos eldre pasienter.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

### Immunsuppressive og cytotoxiske terapier

Visse samtidige eller nylig administrerte legemidler, inkludert kjemoterapi (systemisk eller intratekal), anti-T-celle-antistoffbaserte terapier, ekstrakorporal fotoferease eller brentuksimabvedotin, kan potensielt ha innvirkning på effekten av Ebvallo. Ebvallo skal kun administreres etter en adekvat utvaskingsperiode for denne typen stoffer.

For pasienter som får kronisk behandling med kortikosteroider, skal dosen av disse legemidlene reduseres så mye som mulig med tanke på klinisk sikkerhet og som klinisk indisert. Det anbefales ikke mer enn 1 mg/kg per dag med prednison eller tilsvarende. Ebvallo har ikke blitt undersøkt hos pasienter som får kortikosteroiddoser på over 1 mg/kg per dag med prednison eller tilsvarende.

I kliniske studier fikk pasienter ciklosporin, takrolimus, sirolimus og andre immunsuppressive terapier ved den laveste dosen som er vurdert som klinisk sikker og indisert.

## Anti-CD20-antistoffer

Fordi *in vitro* karakteriseringsdata viste fravær av CD20-uttrykk på tabelekleucel, er det ikke forventet at behandling med anti-CD20-antistoffer vil ha innvirkning på aktiviteten til tabelekleucel.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av tabelekleucel hos gravide kvinner. Det er ikke utført dyrestudier som evaluerte reproduksjons- og utviklingstoksicitet ved bruk av tabelekleucel. Det er ikke kjent om tabelekleucel kan overføres til fosteret eller om det kan forårsake fosterskade ved administrasjon til gravide kvinner. Ebballo anbefales ikke under graviditet eller til fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Gravide kvinner skal informeres om de potensielle risikoene for fosteret.

Det foreligger utilstrekkelige eksponeringsdata og det er derfor ikke mulig å gi en anbefaling vedrørende hvor lenge det er nødvendig å bruke prevensjon etter behandling med Ebballo.

#### Amming

Det er ukjent om tabelekleucel blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes. Kvinner som ammer skal informeres om de potensielle risikoene for barnet som ammes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med tabelekleucel skal avsluttes / avstås fra.

#### Fertilitet

Det finnes ingen data om effekten av tabelekleucel på fertilitet.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Ebballo har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, f.eks. svimmelhet, fatigue (se pkt. 4.8).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene var pyreksi (31,1 %), diaré (26,2 %), fatigue (23,3 %), kvalme (18,4 %), anemi (16,5 %), nedsatt appetitt (15,5 %), hyponatremi (15,5 %), abdominal smerte (14,6 %), redusert nøytrofiltall (14,6 %), redusert antall hvite blodceller (14,6 %), forhøyet aspartataminotransferase (13,6 %), forstoppelse (12,6 %), forhøyet alaninaminotransferase (11,7 %), forhøyet alkalinfosfatase i blodet (11,7 %), hypoksi (11,7 %), dehydrering (10,7 %), hypotensjon (10,7 %), nesetetthet (10,7 %) og utslett (10,7 %). De alvorligste bivirkningene var tumor flare-reaksjon (1 %) og transplantat-mot-vert-sykdom (4,9 %).

#### Bivirkningstabell

Sikkerhetsdatabasen består av data fra 340 pasienter (EBV<sup>+</sup> PTLD og andre EBV-relaterte sykdommer) fra kliniske studier, en protokoll med utvidet tilgang samt forespørsel om compassionate use. Frekvensen av bivirkninger ble beregnet for 103 pasienter fra ALLELE-studien og EBV-CTL-201-studien, og alle hendelser (alvorlige og ikke-alvorlige) ble tatt med. I resten av det kliniske utviklingsprogrammet ble kun alvorlige bivirkninger tatt med. Bivirkninger rapportert fra kliniske studier er presentert nedenfor i tabell 2. Bivirkningene er listet opp etter organklassesystem og frekvens.

Frekvensene er definert som: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabell 2: Bivirkninger identifisert ved bruk av Ebvallo**

<b>Organklasser</b>	<b>Bivirkning</b>	<b>Frekvens</b>
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Øvre luftveisinfeksjon Hudinfeksjon	Vanlige Vanlige
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Tumorsmerte Tumor flare-reaksjon	Vanlige Vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi Febril nøytropeni	Svært vanlige Vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Transplantat-mot-vert-sykdom <sup>a</sup>	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt Hyponatremi Dehydrering Hypomagnesemi Hypokalemi Hypokalsemi	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige
Psykiatriske lidelser	Forvirringstilstand Delirium Desorientering	Vanlige Vanlige Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Svimmelhet Hodepine Nedsatt bevissthetsnivå Somnolens Perifer sensorisk nevropati	Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige
Hjertesykdommer	Takykardi	Vanlige
Karsykdommer	Hypotensjon Hetetokter Cyanose	Svært vanlige Vanlige Vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hypoksi Nesetetthet Hvesende pust Pneumonitt Hostesyndrom i øvre luftveier (UACS) Lungeblødning	Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Kvalme Abdominal smerte <sup>b</sup> Forstoppelse Kolitt Abdominal distensjon Flatulens Dyskesi	Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett <sup>c</sup> Pruritus Hudsår Hypopigmentering i hud	Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Muskelsvakhet Artralgi Ryggsmerter Myalgi Artritt Leddstivhet Bløtvevsnekrose	Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige Vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi Fatigue Frysninger Brystsmerter <sup>d</sup> Smerter	Svært vanlige Svært vanlige Vanlige Vanlige Vanlige



Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
	Lokalt ødem	Vanlige
	Generell redusert fysisk helse	Vanlige
Undersøkelser	Redusert nøytrofiltall	Svært vanlige
	Redusert antall hvite blodceller	Svært vanlige
	Forhøyet aspartataminotransferase	Svært vanlige
	Forhøyet alaninaminotransferase	Svært vanlige
	Forhøyet blodnivå av alkalinfosfatase	Svært vanlige
	Redusert antall lymfocytter	Vanlige
	Økt blodkreatinin	Vanlige
	Forhøyet blodlaktatdehydrogenase	Vanlige
	Redusert blodplateantall	Vanlige
	Redusert fibrinogen i blod	Vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Postoperativt ødem	Vanlige

<sup>a</sup> Transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) inkluderer GvHD i mage-tarm-kanalen, GvHD i leveren og makulopapuløst utslett (hud-GvHD)

<sup>b</sup> Abdominal smerte inkluderer abdominal smerte, abdominalt ubehag og smerter i nedre del av abdomen

<sup>c</sup> Utslett inkluderer utslett, erytematøst utslett, makulopapuløst utslett og pustuløst utslett

<sup>d</sup> Brystmerter inkluderer muskel- og skjelettsmerter i brystet og ikke-kardiale brystmerter

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Tumor flare-reaksjon (TFR)*

TFR ble rapportert hos 1 pasient (1 %). Bivirkningen var av grad 3, og pasienten ble frisk. Bivirkningen oppstod på administrasjonsdagen og varte i 60 dager.

#### *Transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD)*

GvHD ble rapportert hos 5 (4,9 %) pasienter. To (40 %) pasienter hadde bivirkninger av grad 1, 1 pasient (20 %) av grad 2, 1 pasient (20 %) av grad 3 og 1 (20 %) pasient av grad 4. Det ble ikke rapportert dødsfall på grunn av bivirkninger. Fire (80 %) pasienter ble friske fra GvHD. Median tid til utbrudd var 42 dager (variasjonsbredde: 8 til 44 dager). Median varighet var 35 dager (variasjonsbredde: 7 til 133 dager).

### Immunogenisitet

Det er et potensial for immunogenisitet ved bruk av Ebvallo. Det finnes på nåværende tidspunkt ingen informasjon som tyder på at potensiell immunogenisitet for Ebvallo har innvirkning på sikkerhet eller effekt.

### Pediatrik populasjon

Det foreligger begrensede data fra pediatrike pasienter (se pkt. 5.1). Åtte pasienter var i alderen  $\geq 2$  til  $< 6$  år, 16 pasienter var  $\geq 6$  til  $< 12$  år, 17 pasienter var  $\geq 12$  til  $< 18$  år. Bivirkningenes frekvens, type og alvorlighetsgrad var tilsvarende hos barn som hos voksne. Bare hos pediatrike pasienter ble bivirkningene forhøyet alaninaminotransferase, forhøyet aspartataminotransferase og osteomyelitt rapportert som alvorlige.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

## 4.9 Overdosering

Det finnes ingen data om overdosering med Ebvallo.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: **ennå ikke tildelt**, ATC-kode: **ennå ikke tildelt**

#### Virkningsmekanisme

Ebvallo er en allogen, EBV-spesifikk T-celleterapi som finner og dreper EBV-infiserte celler på en måte som tar hensyn til HLA-restriksjoner. Ebvallos virkningsmekanisme tilsvarer endogent sirkulerende T-celler hos donorene som legemidlet er produsert fra. T-celleresektoren til hver av de klonale populasjonene i Ebvallo gjenkjenner et EBV-peptid i et kompleks med et spesifikt HLA-molekyl på overflaten av målcellene (restriktiv HLA-allele) og lar legemidlet utøve cytotoxisk aktivitet mot de EBV-infiserte cellene.

#### Farmakodynamiske effekter

På tvers av flere kliniske studier var det ingen relevant endring fra baseline i systemiske cytokinnivåer for IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6 og TNF $\alpha$  etter administrasjon av Ebvallo.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

ALLELE er en pågående, åpen, multisenter fase-3-studie med én arm som inkluderte 43 voksne og pediatriske pasienter med EBV<sup>+</sup> PTLD etter solid organ-transplantasjon (SOT) eller hematopoietisk celletransplantasjon (HCT), som ikke hadde hatt effekt av tidligere behandling. Pasientene ble fordelt i forhåndsspesifiserte kohorter på bakgrunn av type transplantat og behandlingssvikt ved tidligere behandling mot EBV<sup>+</sup> PTLD. SOT-kohorten (29 pasienter) bestod av SOT-pasienter som ikke hadde hatt effekt av monoterapi med rituksimab (13 pasienter), og SOT-pasienter som ikke hadde hatt effekt av rituksimab pluss kjemoterapi (SOT-R+C, 16 pasienter). HCT-kohorten (14 pasienter) bestod av HCT-pasienter som ikke hadde hatt effekt av rituksimab. Kvalifiserte pasienter hadde gjennomgått HCT eller SOT (nyre, lever, hjerte, lunge, bukspyttkjertel, tynntarm og kombinasjoner av disse), hadde en diagnose med biopsibekreftet EBV<sup>+</sup> PTLD med radiografisk målbar sykdom og hadde ikke hatt effekt av monoterapi med rituksimab eller behandling med rituksimab pluss et annet samtidig eller sekvensielt administrert kjemoterapiregime til behandling av EBV<sup>+</sup> PTLD. Den hyppigst administrerte kjemoterapikombinasjonen var cyklofosamid, doksorubicinhydroklorid, vinkristinsulfat og prednison. Pasienter med grad  $\geq 2$  transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD), aktiv PTLD i sentralnervesystemet (CNS), Burkitts lymfom, klassisk Hodgkins lymfom eller hvilken som helst type T-cellelymfom ble ekskludert. Pasientene fikk standard profylaktisk antiviral terapi frem til 30 dager etter den siste dosen med Ebvallo. Tabell 3 oppsummerer demografiske og baseline-karakteristika fra SOT R+C- og HCT-kohorter.

**Tabell 3: Sammendrag av demografiske og baseline-karakteristika i ALLELE fra kohortene SOT R+C og HCT**

	<b>Ebvallo SOT EBV<sup>+</sup> PTLD<sup>a,b</sup></b>	<b>Ebvallo HCT EBV<sup>+</sup> PTLD<sup>a</sup></b>
	<b>Etter rituksimab og kjemoterapi (N = 16)</b>	<b>Etter rituksimab (N = 14)</b>
<b>Alder</b>		
Median alder (min., maks.)	39,2 (16,7, 81,5)	51,9 (3,2, 73,2)
<b>Menn, n (%)</b>	7 (43,8)	8 (57,1)
<b>ECOG-score (alder ≥ 16)<sup>c</sup></b>		
Pasienter i aldersgruppen	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Mangler	1 (6,3)	0
<b>Lansky-score (alder &lt; 16)<sup>c</sup></b>		
Pasienter i aldersgruppen	0	1
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
<b>Forhøyet LDH (alder ≥ 16), n (%)</b>	12 (75,0)	11 (84,6)
<b>PTLD-tilpasset prognostisk indeks<sup>d</sup> (alder ≥ 16), n (%)</b>		
Lav risiko	1 (6,3)	1 (7,7)
Middels risiko	6 (37,5)	6 (46,2)
Høy risiko	8 (50,0)	6 (46,2)
Ukjent	1 (6,3)	0
<b>PTLD morfologi/histologi, n (%)</b>		
DLBCL	10 (62,5)	10 (71,4)
Annet <sup>e</sup>	4 (25,0)	3 (21,4)
Plasmablastisk lymfom	2 (12,5)	1 (7,1)
<b>Ekstranodal sykdom</b>	13 (81,3)	9 (64,3)
<b>Tidligere behandlinger</b>		
Mediant antall tidligere systemiske behandlinger (min., maks.)	2,0 (1, 5)	1,0 (1, 4)
Rituksimab monoterapi, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Rituksimab monoterapi som førstelinje, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Kjemoterapi-inneholdende regime <sup>f</sup> , n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DLBCL = diffust storcellet B-cellelymfom; EBV<sup>+</sup> PTLD = Epstein-Barr-virus-positiv post-transplantasjonslymfoproliferativ sykdom; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HCT = hematopoietisk stamcelletransplantasjon; LDH = laktatdehydrogenase; maks. = maksimum; min. = minimum; SOT = solid organtransplantasjon, SOT R+C = SOT-pasienter som ikke hadde hatt effekt av rituksimab pluss kjemoterapi

<sup>a</sup> Pasientene fikk minst én dose Ebvallo.

<sup>b</sup> SOT inkluderte transplantasjon av nyre, hjerte, lever, lunge, bukspyttkjertel og tarm samt flerorgantransplantasjon.

<sup>c</sup> Prosentandeler for ECOG- og Lansky-score var basert på antallet pasienter i de tilhørende aldersgruppene.

<sup>d</sup> Sykdomsrisiko for PTLD-pasienter ble evaluert ved baseline ved bruk av PTLD-tilpasset prognostisk indeks (basert på alder, ECOG-score og serum-LDH-nivå).

<sup>e</sup> Morfologier som ikke tydelig er DLBCL eller plasmablastisk lymfom, ble kategorisert som Annet og var i samsvar med PTLD.

<sup>f</sup> Kjemoterapiregimene kunne også være kombinert med rituksimab eller andre immunterapeutiske midler.

Det primære effektendepunktet var objektiv responsrate (ORR) iht. evaluering gjort med uavhengig onkologisk responsbedømmelse (IORA), ved bruk av Lugano klassifiseringskriterier med modifiserte LYRIC-kriterier (lymfomrespons på immunmodulerende terapikriterier – LYRIC). ORR ble oppnådd etter administrasjon av Ebvallo med opptil 2 ulike HLA-restriksjoner (bytte av restriksjon én gang). Ebvallo ble valgt ut for hver enkelt pasient fra en eksisterende produktbeholdning, basert på adekvat HLA-restriksjon. Behandlingsplanen bestod av administrasjon av Ebvallo via intravenøs injeksjon med  $2 \times 10^6$  levedyktige T-celler/kg på dag 1, 8 og 15, etterfulgt av observering til og med dag 35. Respons ble vurdert omtrent på dag 28. Antall sykluser med Ebvallo administrert til pasientene, ble

bestemt av pasientens respons på behandlingen som vist i tabell 1 (se pkt. 4.2). Sytten (39,5 %) pasienter hadde behov for behandling med en Ebvallo-batch som hadde en annen HLA-restriksjon (bytte av restriksjon).

Av disse 17 pasientene fikk 15 bytte restriksjon én gang, 2 fikk bytte to ganger og 5 (29,4 %) pasienter oppnådde en første respons etter det første byttet av restriksjon. Tabell 4 oppsummerer effektresultater fra SOT R+C- og HCT-kohorter.

**Tabell 4: Sammendrag av effektresultater i ALLELE fra kohortene SOT R+C og HCT**

	<b>Ebvallo SOT EBV<sup>+</sup> PTLD<sup>a</sup></b>	<b>Ebvallo HCT EBV<sup>+</sup> PTLD<sup>a</sup></b>
	<b>Etter rituksimab og kjemoterapi (N = 16)</b>	<b>Etter rituksimab (N = 14)</b>
<b>Objektiv responsrate<sup>b, c</sup>, n (%)</b>	9 (56,3)	7 (50,0)
<b>95 % KI</b>	29,9, 80,2	23,0, 77,0
<b>Beste totale respons<sup>c</sup>, n (%)</b>		
Fullstendig respons	5 (31,3)	6 (42,9)
Delvis respons	4 (25,0)	1 (7,1)
Stabil sykdom	0	3 (21,4)
Progressiv sykdom	4 (25,0)	2 (14,3)
Ikke evaluerbar	3 (18,8)	2 (14,3)
<b>Tid til respons<sup>c</sup> (første fullstendige respons eller delvise respons)</b>		
Median (min., maks.) tid til respons, måneder	1,1 (0,7, 4,1)	1,0 (1,0, 4,7)
<b>Varighet av respons (DOR)<sup>c</sup></b>		
Median (min., maks.) oppfølging av respons, måneder	2,3 (0,8, 15,2)	15,9 (1,3, 23,3)
Median DOR, måneder (95 % KI)	15,2 (0,8, 15,2)	23,0 (15,9, NE)
Pasienter med varig respons (DOR > 6 måneder), n	4	6
Median varighet av fullstendig respons, måneder (95 % KI)	14,1 (6,8, NE)	23,0 (15,9, NE)

KI = konfidensintervall; DOR = varighet av respons; EBV<sup>+</sup> PTLD = Epstein-Barr-virus-positiv posttransplantasjonslymfoproliferativ sykdom; HCT = hematopoietisk stamcelletransplantasjon; KM = Kaplan-Meier; maks. = maksimum; min. = minimum; NE = kan ikke anslås; SOT = solid organtransplantasjon, SOT R+C = SOT-pasienter som ikke hadde hatt effekt av rituksimab pluss kjemoterapi

<sup>a</sup> Pasientene fikk minst én dose Ebvallo.

<sup>b</sup> Objektiv responsrate var andelen pasienter som oppnådde en respons (fullstendig respons eller delvis respons).

<sup>c</sup> Respons evaluert med uavhengig onkologisk responsbedømmelse (IORA).

## Spesielle populasjoner

### *Eldre*

Basert på begrensede data ble det ikke observert noen generelle forskjeller i effekt mellom pasienter  $\geq 65$  år og yngre pasienter. Sytten pasienter var i alderen  $\geq 65$  til  $< 75$  år, 3 pasienter var  $\geq 75$  til  $< 85$  år, ingen pasienter var  $\geq 85$  år.

### *Pediatrik populasjon*

Pediatrike pasienter med EBV<sup>+</sup> PTLD som var 2 år og eldre, ble behandlet med Ebvallo. Åtte pasienter var  $\geq 2$  til  $< 6$  år, seksten pasienter var  $\geq 6$  til  $< 12$  år, sytten pasienter var  $\geq 12$  til  $< 18$  år. På bakgrunn av begrensede data samsvarte effekt- og sikkerhetsresultatene hos pediatrike pasienter med resultatene hos voksne pasienter.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ebvallo i én eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved Epstein-Barr-virus-assosiert posttransplantasjonslymfoproliferativ sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Ebvallo i én eller flere undergrupper av den pediatrike

populasjonen ved Epstein-Barr-virus-assosiert posttransplantasjonslymfoproliferativ sykdom (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter administrasjon av Ebvallo viser sirkulerende cytotoksiske anti-EBV T-lymfocytter en median økning på 1,33 ganger fra baseline til maksimal ekspansjon. Respondere viser en median økning på 1,74 ganger, mens ikke-respondere viser en median reduksjon på 0,67 ganger. Det spesifikke tidspunktet for denne ekspansjonen varierer i stor grad blant pasientene, men maksimal ekspansjon har vist seg å korrelere med respons på Ebvallo.

Ebvallo er et *ex vivo* ekspandert T-celleprodukt som ikke er genetisk modifisert. Produktets natur og den tiltenkte bruken gjør dermed at konvensjonelle studier som inkluderer absorpsjon, distribusjon, metabolisme og utskillelse, ikke er relevante.

### Spesielle populasjoner

#### *Nedsatt lever- og nyrefunksjon*

Sikkerhet og effekt av tabletleucel er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Det anses å være svært liten sannsynlighet for at nedsatt nyre- eller leverfunksjon har noen innvirkning på farmakokinetikken til tabletleucel.

## 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ebvallo består av humane T-celler som ikke er genetisk modifisert. Derfor kan ikke *in vitro*-undersøkelser og studier i *ex vivo*-modeller eller *in vivo*-modeller vurdere og forutsi de toksikologiske karakteristika av dette produktet hos mennesker på en nøyaktig måte. Det er derfor ikke gjennomført konvensjonelle studier av toksikologi, karsinogenisitet, gentoksisitet, mutagenisitet eller reproduksjonstoksikologi med Ebvallo.

Studier gjennomført i immunsvekkede dyremodeller for EBV<sup>+</sup> PTLD, avdekket ingen åpenbare tegn på toksisitet (f.eks. aktivitetstap eller vekttap) assosiert med en enkelt dose Ebvallo.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpstoffer

Dimetylsulfoksid  
Humant serumalbumin  
Fosfat-bufret saltløsning

### 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

### 6.3 Holdbarhet

5 år ved oppbevaring i dampfasen av flytende nitrogen ved  $\leq -150$  °C. Legemiddel-batchens produksjonsdato (MFD) står på hetteglasset. Utløpsdatoen står på partiinformasjonsarket (LIS – Lot Information Sheet) og esken.

Legemidlet skal tines, fortynnes innen 1 time etter start av opptining. Administreringen må være fullført innen 3 timer etter start av opptining (se pkt. 6.6).

Oppbevares ved mellom 15 °C og 25 °C etter at tining og fortynning er fullført. Beskyttes mot lys. Skal ikke fryses på nytt. Skal ikke bestråles.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ebvallo-esken skal oppbevares i dampfasen av flytende nitrogen ved  $\leq -150$  °C til umiddelbart før klargjøring for administrasjon. Forsendelsen med flytende nitrogen i dampfase kan opprettholde adekvat temperatur fra fraktselskapet forseglers produktet til den planlagte dosen administreres. Temperaturen skal overvåkes regelmessig. Tre temperatursvingninger opptil -80 °C er akseptabelt.

For oppbevaringsbetingelser etter tining og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Ebvallo leveres i et 2 ml hetteglass av syklisk olefinkopolymer med propp og lukkesystem med termoplastisk elastomer, som inneholder 1 ml volum til administrasjon av celledispersjon.

Esken inneholder et varierende antall hetteglass (mellom 1 hetteglass og 6 hetteglass) i henhold til den nødvendige dosen til den enkelte pasient.

### 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

#### Forholdsregler for håndtering eller administrering av dette legemidlet

Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Ebvallo, skal ta egnede forholdsregler (bruke hansker og briller) for å at infeksjonssykdommer potensielt blir overført.

#### Klargjøring før administrasjon

Pasientens identitet skal stemme overens med pasientidentifikatorene (PFPIN og pasient-ID fra klinikk) på det medfølgende Ebvallo partiinformasjonsarket (LIS – Lot Information Sheet) og esken. Legemiddelproduktet skal matches nøyaktig med pasienten ved å kontrollere informasjonen på LIS mot 1) esken (matche PFPIN og FDP-nummer) og 2) etiketten på hetteglasset (matche batchnummer og donor-ID). Ikke klargjør eller administrer Ebvallo hvis pasientens identitet eller samsvar mellom produkt og pasient ikke kan bekreftes. Før tining er det viktig å sørge for at nødvendige doseberegninger er fullført (se pkt. 4.2), at alt utstyr som trengs for å klargjøre dosen er tilgjengelig og at pasienten er på stedet og har blitt klinisk evaluert.

#### *Materiell som trengs for å klargjøre dosen*

- Sterile sprøyter:
  - Doseringsprøyte (velg en sprøytestørrelse med tilstrekkelig plass til det påkrevde fortynningsmidlet [se *Klargjøring av fortynningsmidlet*] og celledispersjonsvolumet)
  - Sprøyte til å trekke opp produktet [velg en sprøytestørrelse med nøyaktig måling og tilstrekkelig plass til det beregnede volumet med celledispersjon som kreves (se pkt. 4.2)]
- Fortynningsmiddel (steril, ikke-pyrogen løsning for injeksjon av elektrolytter, Type 1 pH 7,4)
- Aseptisk utstyr for overføring av produktet (18-gauge kanyler uten filter, Luer-Lock-adapter, Luer-Lock-propp)

### *Klargjøring av fortynningsmidlet*

- Velg adekvat fortynningsvolum (30 ml for pasientvekt  $\leq$  40 kg; 50 ml for pasientvekt  $>$  40 kg).
- Bruk aseptisk teknikk og trekk valgt volum av fortynningsmiddel opp i doseringsprøyten.

### *Tining*

- Opptiningsprosessen av Ebvallo kan begynne etter at pasienten er ankommet stedet og har blitt klinisk evaluert.
- Ta esken ut av dampfasen av flytende nitrogen ved  $\leq -150$  °C.
- Frosne hetteglass med Ebvallo skal plasseres i en steril pose under tining for å beskyttes mot kontaminering og skal tines i stående posisjon i vannbad på 37 °C eller i et tørt opptiningskammer.
- Noter ned starttidspunkt for opptining. Mens legemidlet tiner, virvle forsiktig produktetteglasset(ene) helt til inspisering viser at det er helt opptint (ca. 2,5 til 15 minutter). Produktet skal fjernes fra opptiningsutstyret umiddelbart etter at tining er fullført.
- Klargjøring av dose må gjøres ferdig innen 1 time etter start av opptining.
- Produkt som er tint eller klargjort skal ikke fryses på nytt. Skal ikke bestråles.

### *Fortynning og klargjøring av dose*

- Snu forsiktig hetteglasset(ene) til celledispersjonen er blandet.
- Bruk aseptisk teknikk og trekk det nødvendige volumet celledispersjon fra produktetteglasset(ene) opp i opptrekkssprøyten ved hjelp av en 18-gauge ufiltrert kanyle (se pkt. 4.2).
- Bruk aseptisk teknikk og overfør celledispersjonen fra opptrekkssprøyten til doseringsprøyten (som allerede er fylt med fortynningsmiddel). Sørg for at alt innholdet overføres fra opptrekkssprøyten.
- Inspiser det fortynnede Ebvallo-produktet i doseringsprøyten. Celledispersjonen skal vises som en gjennomskinnelig, uklar oppløsning. Hvis det er synlige klumper, fortsett å blande oppløsningen forsiktig. Små klumper med cellemateriale skal løse seg opp ved hjelp av forsiktig manuell blanding.
- Sørg for at Ebvallo holder mellom 15 °C til 25 °C under klargjøring av dose og administrasjon. Klargjøring av dose må gjøres ferdig innen 1 time etter start av opptining. Administrasjon må gjøres ferdig innen 3 timer etter start av opptining.

### Tiltak ved utilsiktet eksponering

Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Dette kan omfatte rengjøring av kontaminert hud og fjerning av kontaminerte klær. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Ebvallo, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

### Forholdsregler ved destruksjon av dette legemidlet

Ikke anvendt legemiddel og alle materialer som har vært i kontakt med Ebvallo (fast og flytende avfall), skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavaur  
Frankrike

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1700/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. desember 2022

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettsiden til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.



## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

**A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK(E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

Navn og adresse til tilvirker(e) av biologisk(e) virkestoff(er)

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

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

**B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

**C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

**D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Forfallsdato</b>
For å sikre adekvat overvåking av sikkerhet og effekt av tabelecleucel ved behandling av pasienter med EBV <sup>+</sup> PTLN, skal innehaver av markedsføringstillatelsen innsende årlige oppdateringer med all ny informasjon som angår sikkerhet og effekt av tabelecleucel.	Årlig (med revurdering)
Ikke-intervensjonsstudier av sikkerhet etter markedsføring (PASS): An Observational, Post-authorisation Safety Study to Describe the Safety and Effectiveness of Tabelecleucel in Patients with Epstein-Barr Virus-Positive Posttransplant Lymphoproliferative Disease in Real-world Setting in Europe.	Innsendelse av protokoll: Innen 3 måneder etter markedsføringstillatelse  Rapporter om studieprogresjon: Årlig (med årlig revurdering)
For å kunne karakterisere nærmere den langsiktige effekt og sikkerhet av tabelecleucel hos pasienter med EBV <sup>+</sup> PTLN, skal innehaver av markedsføringstillatelsen innsende de endelige resultater av den pågående studien ATA129-EBV-302: A Multicentre, Open-Label, Phase 3 Study of Tabelecleucel for Solid Organ or Allogeneic Haematopoietic Cell Transplant Subjects with Epstein-Barr Virus-Associated Post-Transplant Lymphoproliferative Disease after Failure of Rituximab or Rituximab and Chemotherapy.	Interimrapporter: Med årlig revurdering  Endelig CSR: Desember 2027

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

## OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ebvallo  $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$  celler/ml injeksjonsvæske, dispersjon  
tabelekleucel (EBV-spesifikke levedyktige T-celler).

### 2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

En allogen Epstein-Barr-virus (EBV)-spesifikk T-celleterapi. Hvert hetteglass inneholder minst 1 ml volum til administrasjon i en konsentrasjon på  $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$  levedyktige T celler/ml injeksjonsvæske, dispersjon.  
Dette legemidlet inneholder celler som stammer fra mennesker.

### 3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: dimetylsulfoksid, humant serumalbumin, fosfat-bufret saltløsning. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

### 4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, dispersjon

En eske inneholder én enkelt dose (mellom 1 hetteglass og 6 hetteglass) i henhold til den nødvendige dosen for den enkelte pasient. Hvert hetteglass inneholder minst 1 ml volum til administrasjon. Se faktisk konsentrasjon og partiinformasjonsarket (LIS – Lot Information Sheet) for beregning av dose til den enkelte pasient.

### 5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Hetteglass må ikke tines før pasienten er på stedet og venter på å få dosen.

Før opptining:

1. Sørg for at pasientens identitet og samsvar mellom produkt og pasient er bekreftet.
2. Sørg for at beregning av dose er fullført.
3. Sørg for at nødvendig utstyr er tilgjengelig.
4. Sørg for at pasienten er klar til å ta imot dosen.

Til intravenøs bruk etter fortykning.

### 6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

### 7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i dampfasen av flytende nitrogen ved  $\leq -150$  °C til umiddelbart før klargjøring for administrasjon. Skal ikke fryses på nytt.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Dette legemidlet inneholder humane blodceller.

Ikke anvendte legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavour  
Frankrike

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1700/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER**

PFPIN:  
Pasient-ID fra klinikk:  
Batch-nummer:  
FDP-nummer:  
Antall hetteglass:  
Faktisk konsentrasjon:  $X.X \times 10^7$  levedyktige T-celler/ml  
Donor-ID:

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVEREING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL  
STREKKODE**

Ikke relevant.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

Ikke relevant.



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Ebvallo  $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$  celler/ml injeksjonsvæske, dispersjon  
tabelekleucel (EBV-spesifikke levedyktige T-celler)  
Intravenøs bruk

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER, DONASJONS- OG PRODUKTKODER**

Lot XXXXXXXXXXXX  
Donor ID XXXX-XXXX-X

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 ml

**6. ANNET**

MFD  
allogen

**OPPLYSNINGER SOM SKAL VISES PÅ PARTIINFORMASJONSARKET (LIS) SOM ER MED HVER FORSENDELSE FOR ÉN PASIENT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Ebvallo  $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$  celler/ml injeksjonsvæske, dispersjon  
tabelekleucel (EBV-spesifikke levedyktige T-celler)

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

En allogen Epstein-Barr-virus (EBV)-spesifikk T-celleterapi. Hvert hetteglass inneholder minst 1 ml volum til administrasjon i en konsentrasjon på  $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$  levedyktige T celler/ml injeksjonsvæske, dispersjon.

Dette legemidlet inneholder celler som stammer fra mennesker.

Den faktiske konsentrasjonen notert nedenfor skal brukes til å beregne pasientens dose.

**3. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER, OG LEGEMIDDELDOSE**

BEREGNING AV PASIENTDOSE

Volum av fortynningsmiddel som skal brukes (ml) \_\_\_\_\_

Pasientvekt (kg) \_\_\_\_\_

× måldose ( $2 \times 10^6$  levedyktige T-celler/kg) =

Levedyktige T-celler som skal administreres \_\_\_\_\_

÷

Faktisk konsentrasjon: (levedyktige T-celler/ml) \_\_\_\_\_

=

Volum av tint celledispersjon som kreves (ml) \_\_\_\_\_

**4. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Hetteglass må ikke tines før pasienten er på stedet og venter på å få dosen.

Før opptining:

1. Sørg for at pasientens identitet og samsvar mellom produkt og pasient er bekreftet.
2. Sørg for at beregning av dose er fullført.
3. Sørg for at nødvendig utstyr er tilgjengelig.
4. Sørg for at pasienten er klar til å ta imot dosen.

Til intravenøs bruk etter fortynning.

## 5. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Ta vare på dette dokumentet, og ha det tilgjengelig når administrasjon av Ebvallo forberedes.

## 6. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i dampfasen av flytende nitrogen ved  $\leq -150$  °C til umiddelbart før klargjøring for administrasjon. Skal ikke fryses på nytt.

Transportsikkerhet og produktkvalitet under forsendelsen blir kontrollert under transporten av fraktselskapene. På tidspunktet for klargjøring av dosen må det bekreftes at legemidlet oppbevares ved  $\leq -150$  °C. I tillegg skal legemiddelproduktet matches nøyaktig med pasienten ved å kontrollere informasjonen i dette dokumentet mot 1) esken (matche PFPIN og FDP-nummer) og 2) etiketten på hetteglasset (matche batchnummer og donor-ID).

## 7. UTLØPSDATO OG ANNEN BATCHSPESIFIKK INFORMASJON

### INFORMASJON OM LEVERT BATCH

Følgende batch ble produsert og inkludert i denne forsendelsen:

Batch-nummer		
Donor-ID		
FDP-nummer (FDP – Finished Drug Product)		
Antall hetteglass		
Faktisk konsentrasjon: (levedyktige T-celler/ml)		
Utløpsdato		
Donor / donerte celler cytomegalovirus (CMV)-markører	IgM-antistoffer	
	IgG-antistoffer	
	Nukleinsyretesting (NAT)	

### PRODUKT BATCH HLA-PROFIL (restriksjoner i **rød uthevet skrift**)

HLA	ALLELE 1	ALLELE 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

## 8. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Dette legemidlet inneholder humane blodceller.

Ikke anvendt legemidler eller avfallsmaterialer skal kastes i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av avfall fra humant avledet materiale.

**9. DONASJONS- OG PRODUKTKODER**

## PASIENTINFORMASJON

Pierre Fabre Pasient-identifikasjonsnummer (PFPIN)	
Pasientens ID-armbånd	
Pasientvekt (kg)	
SEC	

**10. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

PIERRE FABRE MEDICAMENT  
Les Cauquillous  
81500 Lavour  
Frankrike

**11. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/22/1700/001

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

**Ebvallo  $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$  celler/ml injeksjonsvæske, dispersjon**  
tabelekleucel (EBV-spesifikke levedyktige T-celler)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Ebvallo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du gis Ebvallo
3. Hvordan Ebvallo gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Ebvallo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### 1. Hva Ebvallo er og hva det brukes mot

Ebvallo inneholder virkestoffet tabelekleucel.

Tabelekleucel er et allogeant T-celleterapeutikum. Det kalles et allogeant immunterapeutikum fordi blodcellene som brukes til å lage dette legemidlet, kommer fra humane donorer som ikke er i slekt med pasienten som behandles. Ebvallo er fremstilt i et laboratorium fra T-celler (en type hvite blodceller) fra en frisk donor som er immun mot Epstein-Barr-virus. Disse cellene er individuelt valgt for å matche pasienten som skal få Ebvallo. Ebvallo blir gitt som en injeksjon i en vene.

Ebvallo brukes til å behandle en sjelden type kreft kalt Epstein-Barr-virus-positiv post-transplantasjonslymfoproliferativ sykdom (EBV<sup>+</sup> PTLD) hos voksne og barn fra 2 år og eldre. Noen mennesker får denne sykdommen flere måneder eller år etter at de har gjennomgått en transplantasjon. Før behandling med Ebvallo vil pasienten ha fått behandling mot denne sykdommen med andre legemidler, som monoklonale antistoffer eller kjemoterapi.

### 2. Hva du må vite før du gis Ebvallo

**Du skal ikke gis Ebvallo**

- dersom du er allergisk overfor tabelekleucel eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Dersom du tror at du kan være allergisk, må du spørre legen om råd.

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Snakk med lege eller sykepleier før du gis Ebvallo hvis:

- du har gjennomgått transplantasjon av et fast organ eller benmargstransplantasjon, slik at legen din kan overvåke deg for tegn og symptomer på transplantatavstøtning.
- du er 65 år eller eldre, slik at legen din kan overvåke deg med tanke på alvorlige bivirkninger. Ebvallo må brukes med forsiktighet hos eldre pasienter.

Snakk med lege eller sykepleier etter at du har fått Ebvallo hvis:

- du har tegn og symptomer på tumor flare-reaksjon. Avhengig av hvor tumoren er lokalisert kan Ebvallo forårsake en bivirkning kalt tumor flare-reaksjon. Tumoren eller de forstørrede lymfeknutene kan plutselig bli smertefulle eller øke i størrelse, og de kan forårsake problemer for organene som er lokalisert ved siden av tumoren. Tumor flare-reaksjoner oppstår vanligvis i løpet av de første dagene etter at du har fått Ebvallo. Legen vil overvåke deg etter at du har fått de første dosene, for å følge med på om tumoren eller lymfeknuten blir så stor at den skaper problemer. Legen din vil kanskje gi deg medisiner for å behandle/forebygge en slik tumor flare-reaksjon.
- du har tegn og symptomer på transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD), slike symptomer omfatter utslett, unormalt nivå av leverenzymmer i blodet, gulfarging av huden, kvalme, oppkast, diaré og blodig avføring.
- du har tegn og symptomer på en alvorlig immunreaksjon kalt cytokinfrigjøringsyndrom (CRS), f.eks. feber, frysninger, lavt blodtrykk og kortpustethet.
- du har tegn og symptomer på en alvorlig immunreaksjon kalt immuneffektorcelleassosiert nevrotoksitetssyndrom (ICANS), f.eks. nedsatt bevissthetsnivå, forvirring, anfall og hevelse i hjernen.
- du har tegn og symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner, f.eks. feber.

Et av innholdsstoffene i Ebvallo kalt dimetylsulfoksid (DMSO) kan forårsake en allergisk reaksjon. Legen din eller en sykepleier vil overvåke deg for tegn og symptomer på en allergisk reaksjon. Se avsnitt 2 "Ebvallo inneholder natrium og dimetylsulfoksid (DMSO)".

Ebvallo er testet for tilstedeværelse av smittsomme mikrober, men det er fremdeles en liten risiko for infeksjon. Legen din eller en sykepleier vil overvåke deg for tegn og symptomer på infeksjon og gi deg behandling ved behov.

Etter behandling med Ebvallo må du ikke donere blod, organer, vev eller celler.

### **Andre legemidler og Ebvallo**

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Før du gis Ebvallo, må du informere legen eller sykepleieren hvis du bruker andre legemidler, som f.eks. kjemoterapi eller kortikosteroider. Hvis du får kjemoterapi, kan den medisinen innvirke på hvor godt Ebvallo virker. Hvis du bruker kortikosteroider, bør legen din redusere dosen av kortikosteroider.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Snakk med lege før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det er fordi effekten av dette legemidlet hos gravide eller ammende kvinner ikke er kjent, og det kan skade det ufødte barnet eller barnet som ammes. Ebvallo er ikke anbefalt under graviditet og til kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker prevensjon.

- Kontakt legen din umiddelbart dersom du blir gravid eller tror du kan være gravid etter at du har startet behandling med Ebvallo.
- Rådfør deg med lege om behovet for prevensjon.
- Informer legen din hvis du ammer eller planlegger å gjøre det. Legen din vil hjelpe deg med å avgjøre om du skal slutte å amme eller slutte å ta Ebvallo, tatt i betraktning fordelene ved amming for babyen og fordelene ved Ebvallo for moren.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Ebvallo har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Hvis du opplever endret tankemønster eller nedsatt oppmerksomhet etter at du har fått behandling med dette legemidlet, skal du ikke kjøre eller bruke maskiner og du må informere lege umiddelbart.

### **Ebvallo inneholder natrium og dimetylsulfoksid (DMSO)**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, og er så godt som «natriumfritt».

Dette legemidlet inneholder 100 mg DMSO per ml. Se avsnitt 2 “Advarsler og forsiktighetsregler”.

## **3. Hvordan Ebvallo gis**

Ebvallo skal alltid gis på et behandlingssenter, av lege eller sykepleier.

En lege eller sykepleier vil gi deg Ebvallo som en injeksjon i en blodåre (vene). Hver injeksjon tar vanligvis 5 til 10 minutter.

Hver behandlingssyklus varer i 35 dager. Du vil få 1 injeksjon per uke i 3 uker, etterfulgt av omtrent 2 ukers observasjon for å se om du trenger mer enn 1 syklus. Legen din vil avgjøre hvor mange sykluser du skal få basert på hvordan sykdommen din responderer på Ebvallo.

### **Før du gis Ebvallo**

Legen eller en sykepleier vil overvåke dine vitale tegn før hver injeksjon.

### **Etter at du har fått Ebvallo**

Legen eller en sykepleier vil overvåke dine vitale tegn, inkludert blodtrykk, i omtrent 1 time etter at injeksjonen er satt.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Alvorlige bivirkninger**

Ta umiddelbart kontakt med legen din dersom du opplever noen av følgende bivirkninger etter at du har fått Ebvallo:

- Tumor flare-reaksjon med symptomer som f.eks kortpustethet, endret tankemønster eller oppmerksomhetsnivå, smerte på tumorstedet, såre, hovne lymfeknuter på tumorstedet, lavgradig feber.
- Transplantat-mot-vert-sykdom (GvHD) med symptomer som f.eks. hudutslett, unormale leverenzymmer i blodet, gulfarging av huden, kvalme, oppkast, diaré og blodig avføring.

### **Andre mulige bivirkninger**

#### **Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer)**

- Feber
- Diaré
- Tretthet
- Kvalme
- Lavt nivå av røde blodceller (anemi)
- Nedsatt appetitt
- Nedsatt natriumnivå i blodet



- Magesmerter eller ubehag
- Redusert antall hvite blodceller (inkludert nøytrofiler)
- Forhøyede leverenzymer i blodet
- Forstoppelse
- Forhøyede nivåer av enzymet alkalinfosfatase i blodet
- Nedsatt oksygennivå
- Dehydrering
- Lavt blodtrykk
- Tett nese
- Hudutslett, som kan være rødt, klumpete eller pussfylt

#### **Vanlige (kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer)**

- Svimmelhet
- Hodepine
- Nedsatt nivå av magnesium, kalium eller kalsium i blodet
- Kløe
- Frysninger
- Redusert antall hvite blodceller (lymfocytter)
- Redusert antall hvite blodceller (nøytrofiler), ledsaget av feber
- Muskelsvakhet
- Leddsmerter, hevelse og stivhet
- Økt kreatininnivå i blodet
- Hvesende pust
- Forvirring og desorientering
- Ryggsmerter
- Muskelsmerter
- Infeksjon i nese og hals
- Brystsmerter
- Forhøyet nivå av laktatdehydrogenase i blodet
- Tykktarmbetennelse
- Smerter
- Redusert antall blodplater i blodet
- Oppblåsthet
- Delirium
- Nedsatt bevissthetsnivå
- Hetetokter
- Betennelse i lungene
- Søvnighet
- Raske hjerteslag
- Tumorsmerter
- Redusert nivå av fibrinogen i blodet (et protein som er involvert i blodlevring)
- Tarmgass
- Hevelse
- Hudsår
- Blå hudfarge på grunn av lavt oksygennivå
- Problemer med å tømme tarmen eller smertefull tarmtømming
- Generell redusert fysisk helse
- Nummenhet, prikking eller brennende følelse i hender og føtter
- Blødning i lungene
- Misfarging av hud
- Hudinfeksjon
- Nedbryting av bløtvev

- Vedvarende hoste

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Ebvallo**

Lege, apotek eller sykepleier er ansvarlig for å oppbevare og kaste ubrukt medisin på riktig måte. Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen. Utløpsdatoen er angitt på partiinformasjonsarket (LIS - Lot Information Sheet) og på esken.

Oppbevar Ebvallo i fryst tilstand i dampfasen av flytende nitrogen ved  $-150\text{ }^{\circ}\text{C}$  eller lavere, frem til det blir opptint for bruk.

Dette legemidlet skal tines og fortynnes i løpet av 1 time fra påbegynt tining. Administreringen må være fullført innen 3 timer fra påbegynt tining.

Oppbevares mellom  $15\text{ }^{\circ}\text{C}$  og  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  etter tining og fullført fortynning. Skal beskyttes mot lys. Skal ikke fryses på nytt. Skal ikke bestråles.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Ebvallo**

- Ebvallo inneholder tabelekleucel i en omtrentlig konsentrasjon på  $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$  celler/ml.
- Andre innholdsstoffer (hjelpstoffer) er dimetylsulfoksid, humant serumalbumin, fosfat-bufret saltløsning. Se avsnitt 2 «Ebvallo inneholder natrium og dimetylsulfoksid (DMSO)».

### **Hvordan Ebvallo ser ut og innholdet i pakningen**

Ebvallo er en gjennomskinnelig, fargeløs til svakt gul celledispersjon for injeksjon.

Ebvallo leveres i individuelle pasientpakninger som inneholder 1 hetteglass til 6 hetteglass i henhold til den nødvendige dosen for den enkelte pasient. Hvert hetteglass inneholder 1 ml av dette legemidlet.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Lavour

Frankrike

### **Tilvirker**

PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION

Parc industriel de la Chartreuse

81100 Castres

Frankrike

### **Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

## Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>.

---

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Det er viktig at du leser hele denne prosedyren før administrasjon av Ebvallo.

### Forholdsregler for håndtering eller administrering av dette legemidlet

- Dette legemidlet inneholder humane blodceller. Helsepersonell som håndterer Ebvallo, skal ta egnede forholdsregler (bruke hansker og briller) for å unngå at infeksjonssykdommer potensielt blir overført.

### Klargjøring før administrasjon

- Pasientens identitet skal stemme overens med pasientidentifikatorene (PFPIN og pasient-ID fra klinikk) på det medfølgende Ebvallo partiinformasjonsarket (LIS – Lot Information Sheet) og esken. Legemiddelproduktet skal matches nøyaktig med pasienten ved å kontrollere informasjonen på LIS mot 1) esken (matche PFPIN og FDP-nummer) og 2) etiketten på hetteglasset (matche batchnummer og donor-ID). Ikke klargjør eller administrer Ebvallo hvis pasientens identitet eller samsvar mellom produkt og pasient ikke kan bekreftes. Før tining må du sørge for at nødvendige doseberegninger er fullført, at alt utstyr som trengs for å klargjøre dosen er tilgjengelig og at pasienten er på stedet og har blitt klinisk evaluert.

### *Beregning av dose*

- Se partiinformasjonsarket (LIS – Lot Information Sheet) og esken som følger med produktet for informasjon vedrørende cellekonsentrasjon per hetteglass.
- Merk: Konsentrasjonen av levedyktige T-celler angitt på LIS og esken er den faktiske konsentrasjonen i hvert hetteglass. Dette kan være forskjellig fra den nominelle konsentrasjonen som er listet opp på hetteglassetiketten, som ikke skal benyttes for beregning av dose. Hvert hetteglass inneholder 1 ml volum til administrasjon.

### *Klargjøring av fortynningsmidlet*

- Velg adekvat fortynningsvolum (30 ml for pasientvekt  $\leq$  40 kg; 50 ml for pasientvekt  $>$  40 kg).
- Bruk aseptisk teknikk og trekk valgt volum av fortynningsmiddel opp i doseringsprøyten.

### *Tining*

- Opptiningsprosessen av Ebvallo kan begynne etter at pasienten er ankommet stedet og har blitt klinisk evaluert.
- Ta esken ut av dampfasen av flytende nitrogen ved  $\leq -150$  °C.
- Frosne hetteglass med Ebvallo skal plasseres i en steril pose under tineprosessen for å beskyttes mot kontaminering og skal tines i stående posisjon i vannbad på 37 °C eller i et tørt opptiningskammer.
- Noter ned starttidspunkt for opptining. Mens legemidlet tiner, virvle forsiktig produktet helt til inspisering viser at det er helt opptint (ca. 2,5 til 15 minutter). Produktet skal fjernes fra opptiningsutstyret umiddelbart etter at opptining er fullført.
- Klargjøring av dose må gjøres ferdig innen 1 time etter start av opptining.
- Produkt som er tint eller klargjort skal ikke fryses på nytt. Skal ikke bestråles.

### *Fortynning og klargjøring av dose*

- Snu forsiktig hetteglasset(ene) til celledispersjonen er blandet.
- Bruk aseptisk teknikk og trekk det nødvendige volumet celledispersjon fra produkthetteglasset(ene) opp i opptrekkssprøyten ved hjelp av en 18-gauge ufiltrert kanyle.
- Bruk aseptisk teknikk og overfør celledispersjonen fra opptrekkssprøyten til doseringssprøyten (som allerede er fylt med fortynningsmiddel). Sørg for at alt innholdet overføres fra opptrekkssprøyten.
- Inspiser det fortynnete Eivallo-produktet i doseringssprøyten. Celledispersjonen skal vises som en gjennomskinnelig, uklar oppløsning. Hvis det er synlige klumper, fortsett å blande oppløsningen forsiktig. Små klumper med cellemateriale skal løse seg opp ved hjelp av forsiktig manuell blanding.
- Sørg for at Eivallo holder mellom 15 °C til 25 °C under klargjøring av dose og administrasjon. Klargjøring av dose må gjøres ferdig innen 1 time etter start av opptining. Administrasjon må gjøres ferdig innen 3 timer etter start av opptining.

### Administrasjon

- Administer Eivallo som en enkelt intravenøs dose etter fortynning.
- Koble sprøyten med legemidlet til pasientens intravenøse kateter og injiser over 5 til 10 minutter.
- Så snart hele volumet med Eivallo er levert fra sprøyten, skyll den intravenøse linjen med  $\geq 10$  ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) oppløsning til injeksjon.

### Tiltak ved utilsiktet eksponering

Lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale skal følges ved utilsiktet eksponering. Dette kan inkludere rengjøring av kontaminert hud og fjerning av kontaminerte klær. Arbeidsflater og materialer som potensielt har vært i kontakt med Eivallo, skal dekontamineres med egnet desinfeksjonsmiddel.

### Forholdsregler ved destruksjon av dette legemidlet

Ikke anvendte legemidler og alle materialer som har vært i kontakt med Eivallo (fast og flytende avfall), skal håndteres og kastes som potensielt smittefarlig avfall i samsvar med lokale retningslinjer for håndtering av humant avledet materiale.