

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ celler/ml injektionsvätska, dispersion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

2.1 Allmän beskrivning

Ebvallo (tabelekleucel) är en allogen Epstein-Barrvirus (EBV)-specifik T-cellsimmunoterapi som riktar in sig på och eliminerar EBV-positiva celler på ett sätt som begränsas av humant leukocytantigen (HLA). Tabelekleucel produceras från T-celler som isolerats från humana donatorer. Varje Ebvallo-lot (lot = tillverkningsbatch) testas för lysspecificitet för EBV⁺-mål, T-cellernas HLA-restriktion av specifik lysering och verifiering av låg alloreaktivitet. En Ebvallo-lot väljs för varje patient från det befintliga produktlagret, baserat på lämplig HLA-restriktion.

2.2 Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje injektionsflaska innehåller 1 ml administreringsbar volym av Ebvallo i en koncentration på $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ viabla T-celler/ml injektionsvätska, dispersion. Den kvantitativa informationen om faktisk koncentration, HLA-profil och patientdosberäkning finns i informationsbladet för tillverkningsbatchen (lot-informationsbladet, LIB) som medföljer försändelsen som används för att transportera läkemedlet.

Det totala antalet injektionsflaskor i varje kartong (mellan 1 injektionsflaska och 6 injektionsflaskor) motsvarar dosbehovet för varje enskild patient, baserat på patientens kroppsvikt (se avsnitt 4.2 och 6.5).

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 100 mg dimetylsulfoxid (DMSO) per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, dispersion.

En genomskinlig, färglös till svagt gul celldispersion.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ebvallo är avsett som monoterapi för behandling av vuxna och pediatrika patienter från 2 år med recidiverande eller refraktärt Epstein-Barr-virus positiv post-transplantation lymfoproliferativ sjukdom (EBV⁺ PTLD) som har fått minst en tidigare behandling. För patienter som genomgått organtransplantation inkluderar tidigare behandling kemoterapi, om inte kemoterapi är olämplig.

4.2 Dosering och administreringsätt

Ebvallo ska administreras under övervakning av läkare med erfarenhet av cancerbehandling, i en kontrollerad miljö där adekvata faciliteter finns tillgängliga för hantering av biverkningar, inklusive sådana som kräver akuta åtgärder.

Dosering

Behandlingen består av flera injektionsdoser innehållande en dispersion av viabla T-celler i en eller flera injektionsflaskor.

Den rekommenderade dosen av Ebvallo innehåller 2×10^6 livskraftiga T-celler per kg av patientens kroppsvikt.

Dosberäkningar

Patientvikt (kg) $\times$ måldos (2×10^6 viabla T-celler/kg) = Viabla T-celler som ska administreras

Viabla T-celler som ska administreras $\div$ Faktisk koncentration (viabla T-celler/ml)* = Volym av tinad celldispersion som krävs (ml) **

*Se det medföljande lot-informationsbladet (LIB) och kartongen för information om den faktiska koncentrationen av celler per injektionsflaska.

**Volymen av tinad celldispersion kräver spädning, se avsnitt 6.6.

Observera: Koncentrationen av viabla T-celler på LIB och kartong är den faktiska koncentrationen i varje injektionsflaska. Detta kan skilja sig från den nominella koncentrationen som anges på injektionsflaskans etikett, som inte bör användas för beräkning av dosberedning. Varje injektionsflaska innehåller 1 ml administreringsbar volym.

Läkemedlet administreras under flera 35-dagarscykler, under vilka patienter får Ebvallo dag 1, 8 och 15, följt av observation till och med dag 35. Ett svar bedöms vid ungefär dag 28.

Antalet cykler av läkemedlet som ska administreras bestäms av svaret på behandlingen som visas i tabell 1. Om ett fullständigt eller partiellt svar inte erhålls kan patienterna byta behandling till en Ebvallo-lot med en annan HLA-restriktion (upp till 4 olika begränsningar) valda från det befintliga produktlagret.

Tabell 1: Behandlingsalgoritm

Observerad respons ^a	Åtgärd
Fullständig respons (CR)	Ytterligare en cykel av Ebvallo med samma HLA-restriktion ska administreras. Om patienten uppnår 2 på varandra följande CRs (maximalt svar), rekommenderas ingen ytterligare behandling med Ebvallo.
Partiell respons (PR)	Ytterligare en cykel av Ebvallo med samma HLA-restriktion ska administreras. Om patienten uppnår 3 på varandra följande PRs (maximalt svar), rekommenderas ingen ytterligare behandling med Ebvallo.
Stabil sjukdom (SD)	Ytterligare en cykel av Ebvallo med samma HLA-restriktion ska administreras. Om den efterföljande cykeln resulterar i en andra SD, administrera Ebvallo med en annan HLA-restriktion.
Progressiv sjukdom (PD)	Ytterligare en cykel av Ebvallo med en annan HLA-restriktion ska administreras.
Otillräcklig respons (IR)	Ytterligare en cykel av Ebvallo med samma HLA-restriktion ska administreras. Om den efterföljande cykeln resulterar i en andra IR, administrera Ebvallo med en annan HLA-restriktion.

^a Fullständig respons i slutet av en cykel följt av partiell respons eller annan respons vid någon efterföljande cykel anses vara progressiv sjukdom.

Övervakning

Det rekommenderas att övervaka vitala tecken omedelbart före varje Ebvallo-injektion, inom 10 minuter efter avslutad injektion och 1 timme efter påbörjad injektion (se avsnitt 4.4).

Glömd dos

Om en patient missar en dos ska den glömda dosen ges så snart som möjligt.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter ≥ 65 år (se avsnitt 5.1). Ebvallo ska användas med försiktighet hos äldre (se avsnitt 4.4).

Nedsatt lever-och njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Dosering och administrering till pediatriska patienter 2 år och äldre är densamma som för vuxna patienter.

Säkerhet och effekt för Ebvallo för pediatriska patienter under 2 års ålder har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Ebvallo är endast avsett för intravenös användning.

Administreringssätt

- Ebvallo ska administreras intravenöst som en enkeldos efter spädning.
- Den slutliga sprutan för läkemedel ska anslutas till patientens intravenösa kateter och injiceras under 5 till 10 minuter.
- När Ebvallo är helt dispenserad från sprutan, spolas den intravenösa slangen med ≥ 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Detaljerade anvisningar om beredning, oavsiktlig exponering och kassering av läkemedlet finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

Kraven på spårbarhet för cellbaserade läkemedel för avancerad terapi måste tillämpas. För att säkerställa spårbarhet ska produktens namn, tillverkningsbetsnummer samt den behandlade patientens namn sparas i 30 år efter produktens utgångsdatum.

Smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR "tumour flare reaction")

TFR har inträffat vid användning av Ebvallo, vanligtvis inom de första dagarna efter behandling. TFR uppträder som en akut inflammatorisk reaktion som involverar tumörställen som kan innefatta en plötslig och smärtsam ökning av tumörstorleken eller förstoring av sjukdomsinvolverade lymfkörtlar. TFR kan efterlikna utvecklingen av sjukdomen.

Patienter med stor tumörbörda före behandling löper risk för svår TFR. Beroende på tumörens lokalisering eller lymfadenopati, kan komplikationer (t.ex. andningsbesvär och kognitiva störningar) uppstå från massans effekter, inklusive kompression/obstruktion av angränsande anatomiska strukturer. Analgetika, icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) eller lokaliserad strålbehandling kan övervägas före administrering av Ebvallo för de patienter där lokaliseringen av tumören potentiellt kan leda till komplikationer. Patienter ska övervakas noga med avseende på tecken och symtom på TFR, särskilt under den första cykeln.

Transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD)

GvHD har rapporterats efter behandling med Ebvallo. Detta kan vara relaterat till minskningen eller utsättningen av immunsuppressiva behandlingar för behandling av PTLD snarare än till en direkt effekt av Ebvallo. Fördelarna med behandling med Ebvallo kontra risken för eventuell GvHD bör övervägas. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på GvHD, såsom hudutslag, onormala leverenzymmer i blodet, gulsot, illamående, kräkningar, diarré och blodig avföring.

Solid organtransplantatavstötning

Avstötning av solida organtransplantationer har rapporterats efter behandling med Ebvallo. Behandling med Ebvallo kan öka risken för avstötning hos mottagare av solida organtransplantationer. Detta kan vara relaterat till minskningen eller utsättningen av immunsuppressiva behandlingar för behandling av PTLD snarare än till en direkt effekt av Ebvallo. Fördelarna med behandling med Ebvallo kontra risken för eventuell avstötning av solida organtransplantationer bör övervägas innan behandlingen påbörjas. Patienter ska övervakas med avseende på tecken och symtom på avstötning av solida organtransplantationer.

Avstötning av benmärgstransplantation

Det finns en potentiell risk för avstötning av benmärgstransplantation baserat på humoral eller cellmedierade immunreaktioner. Ingen händelse av avstötning av benmärgstransplantation har rapporterats i kliniska studier. Patienter ska övervakas med avseende på tecken och symtom på avstötning av benmärgstransplantationer.

Cytokinfrisättningssyndrom (CRS)

CRS har rapporterats efter behandling med Ebvallo. Patienter ska övervakas med avseende på tecken och symtom på CRS, såsom pyrexia, frossa, hypotoni och hypoxi. Diagnos av CRS kräver uteslutande av alternativa orsaker till systemiskt inflammatoriskt svar, inklusive infektion. CRS bör hanteras enligt läkarbedömning, baserat på patientens kliniska bild.

Immuneffektorcellsassocierat neurotoxicitetssyndrom (ICANS)

ICANS har rapporterats efter behandling med Ebvallo. Patienter bör övervakas med avseende på tecken och symtom på ICANS, såsom sänkt medvetandenivå, förvirring, kramper och cerebralt ödem. Diagnos av ICANS kräver uteslutande av alternativa orsaker.

Infusionsrelaterade reaktioner

Efter injektion av Ebvallo har infusionsrelaterade reaktioner som pyrexia och icke hjärtrelaterade bröstsmärtor rapporterats. Patienter bör övervakas i minst 1 timme efter behandling med avseende på tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner.

Överkänslighetsreaktioner

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi, kan uppstå på grund av dimetylsulfoxid (DMSO) i Ebvallo.

Överföring av smittämnen

Ebvallo erhålls från humana donatorblodceller. Donatorer screenas och har testat negativt för relevanta smittsamma sjukdomar och sjukdomar, inklusive HBV, HCV och hiv. Även om loter med tabelekleucel testas för sterilitet, mykoplasma och oavsiktliga agens, finns en risk för överföring av smittämnen.

Vissa tabelekleucel-loter tillverkas av donatorer som är cytomegalovirus (CMV) positiva. Alla loter testas för att säkerställa att inga oavsiktliga ämnen, inklusive CMV, detekteras. Under den kliniska utvecklingen administrerades tabelekleucel-loter härrörande från CMV-positiva donatorer till CMV-negativa patienter när en lämplig lot härrörande från en CMV-seronegativ donator inte var tillgänglig; i denna subpopulation observerades inga serokonverteringar.

Sjukvårdspersonal som administrerar Ebvallo ska därför övervaka patienter med avseende på tecken och symtom på infektioner efter behandling och behandla på lämpligt sätt, om det behövs.

Blod-, organ-, vävnads- och celldonation

Patienter som behandlas med Ebvallo ska inte donera blod, organ, vävnader eller celler för transplantation.

Natriumhalt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Äldre patienter

Information om användning hos äldre patienter är begränsad. Baserat på tillgänglig data så kan den äldre befolkningen (≥ 65 år) ha större risk för allvarliga biverkningar som leder till sjukhusvistelse/förlängd sjukhusvistelse, psykiska störningar, kärlsjukdomar, infektion och infestation. Ebvallo ska användas med försiktighet till äldre patienter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Immunsuppressiva och cytotoxiska terapier

Vissa samtidiga eller nyligen administrerade läkemedel inklusive kemoterapi (systemisk eller intratekal), anti-T-cellsantikroppsbaseade terapier, extrakorporeal fotoferes eller brentuximab vedotin kan potentiellt påverka effekten av Ebvallo. Ebvallo ska endast administreras efter en adekvat washout-period av sådana medel.

För patienter som får kronisk kortikosteroidbehandling bör dosen av dessa läkemedel minskas så mycket som är kliniskt säkert och lämpligt; rekommenderas inte mer än 1 mg/kg per dag av prednisolon eller motsvarande. Ebvallo har inte utvärderats hos patienter som får kortikosteroiddoser högre än 1 mg/kg per dag av prednisolon eller motsvarande.

I kliniska studier fick patienterna ciklosporin, takrolimus, sirolimus och andra immunsuppressiva terapier med den lägsta dos som ansågs vara kliniskt säker och lämplig.

CD20-riktade antikroppar

Eftersom *in vitro* karakteriseringsdata visade frånvaron av CD20-uttryck på tabelekleucel, förväntas det inte att anti-CD20-antikroppsbehandlingar kommer att påverka tabelekleucel-aktiviteten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användningen av tabelekleucel i gravida kvinnor. Inga reproduktions- och utvecklingstoxicitetsstudier på djur har utförts med tabelekleucel.

Det är okänt om tabelekleucel kan överföras till fostret eller kan orsaka fosterskador när det administreras till en gravid kvinna. Ebvallo rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel. Gravida kvinnor ska informeras om potentiella risker för fostret.

Det finns otillräckliga exponeringsdata för att ge en rekommendation om varaktighet av preventivmedel efter behandling med Ebvallo.

Amning

Det är okänt om tabelekleucel utsöndras i bröstmjolk. Risken för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ammande kvinnor ska informeras om potentiella risker för det ammade barnet. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå behandling med tabelekleucel med hänsyn till nyttan med amning för barnet och nyttan av behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om tabelekleucels effekt på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ebvallo har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, t.ex. yrsel, trötthet (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var pyrexia (31,1 %), diarré (26,2 %), trötthet (23,3 %), illamående (18,4 %), anemi (16,5 %), minskad aptit (15,5 %), hyponatremi (15,5 %), buksmärta (14,6 %), minskat antal neutrofiler (14,6 %), minskat antal vita blodkroppar (14,6 %), ökat aspartataminotransferas (13,6 %), förstoppning (12,6 %), ökat alaninaminotransferas (11,7 %), ökat alkaliskt fosfat i blodet (11,7 %), hypoxi (11,7 %), uttorkning (10,7 %), hypotoni (10,7 %), nästäppa (10,7 %) och hudutslag (10,7 %). De allvarligaste biverkningarna var smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR "tumour flare reaction") (1 %) och transplanterat-mot-värdsjukdom (GvHD) (4,9 %).

Tabell över biverkningar

Säkerhetsdatabasen består av data från 340 patienter (EBV⁺ PTLD och andra EBV-associerade sjukdomar) från kliniska studier, ett utökat åtkomstprotokoll och förfrågningar om medkännande användning. Frekvenser av biverkningar beräknades hos 103 patienter från ALLELE studien och studien EBV-CTL-201 för vilka alla händelser (allvarliga och icke-allvarliga) samlades in. I resten av det kliniska utvecklingsprogrammet samlades endast allvarliga händelser in. Biverkningar som rapporterats från kliniska provningar presenteras nedan i tabell 2. Dessa reaktioner presenteras efter organsystem och frekvens. Frekvenser definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $<1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$); mycket sällsynta ($<1/10\,000$).

Tabell 2: Biverkningar

Organsystem (SOC)	Biverkning	Frekvens
Infektioner och infestationer	Övre luftvägsinfektion	Vanlig
	Hudinfektion	Vanlig
Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Tumörmärta	Vanlig
	Tumour flare reaction	Vanlig
Blodet och lymfsystemet	Anemi	Mycket vanlig
	Febril neutropeni	Vanlig
Immunsystemet	Transplantat-mot-värdsjukdom ^a	Vanlig
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Mycket vanlig
	Hyponatremi	Mycket vanlig
	Uttorkning	Mycket vanlig
	Hypomagnesemi	Vanlig
	Hypokalemi	Vanlig
	Hypokalcemi	Vanlig
Psykiska störningar	Förvirrat tillstånd	Vanlig
	Delirium	Vanlig
	Desorientering	Vanlig
Centrala och perifera nervsystemet	Yrsel	Vanlig
	Huvudvärk	Vanlig
	Nedsatt medvetenhet	Vanlig
	Sömnighet	Vanlig
	Perifer sensorisk neuropati	Vanlig
Hjärtat	Takykardi	Vanlig
Blodkärlet	Hypotoni	Mycket vanlig
	Värmevallningar	Vanlig
	Cyanos	Vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Hypoxi	Mycket vanlig
	Nästäppa	Mycket vanlig
	Väsljud	Vanlig
	Pneumonit	Vanlig
	Hosta i övre luftvägarna	Vanlig
	Pulmonell blödning	Vanlig
Magtarmkanalen	Diarre	Mycket vanlig
	Illamående	Mycket vanlig
	Buksmärta ^b	Mycket vanlig
	Förstopning	Mycket vanlig
	Kolit	Vanlig
	Utspänd buk	Vanlig
	Flatulens	Vanlig
	Dyschezia	Vanlig
Hud och subkutan vävnad	Utslag ^c	Mycket vanlig
	Klåda	Vanlig
	Hudsår	Vanlig
	Hypopigmentering av hud	Vanlig
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Muskelsvaghet	Vanlig
	Artralgi	Vanlig
	Ryggont	Vanlig
	Muskelvärk	Vanlig
	Artrit	Vanlig
	Ledstyvhet	Vanlig
	Mjukvävnadsnekros	Vanlig
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexia	Mycket vanlig
	Trötthet	Mycket vanlig
	Frossa	Vanlig
	Bröstmärta ^d	Vanlig
	Smärta	Vanlig
	Lokaliserat ödem	Vanlig
	Försämrat allmäntillstånd	Vanlig
Undersökningar	Minskat antal neutrofiler	Mycket vanlig
	Minskat antal vita blodkroppar	Mycket vanlig

Organsystem (SOC)	Biverkning	Frekvens
	Ökat aspartataminotransferas	Mycket vanlig
	Ökat alaninaminotransferas	Mycket vanlig
	Ökat alkaliskt fosfat i blodet	Mycket vanlig
	Minskat antal lymfocyter	Vanlig
	Ökat kreatinin i blodet	Vanlig
	Ökat blodlaktatdehydrogenas	Vanlig
	Minskat trombocyntalet	Vanlig
	Minskat blodfibrinogen	Vanlig
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Postprocedurellt ödem	Vanlig

^a Transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) inkluderar GvHD i mag-tarmkanalen, GvHD i levern, maculo-papulärt utslag (hud GvHD)

^b Buksmärtor inkluderar buksmärtor, bukbesvär, buksmärtor i nedre region

^c Utslag inkluderar utslag, erytematösa utslag, makulopapulära utslag, pustulösa utslag

^d Bröstsmärtor inkluderar muskuloskeletal i bröstet, bröstsmärtor som inte är hjärtsmärtor

Beskrivning av utvalda biverkningar

Smärta och/eller inflammation i tumörområdet (TFR "tumour flare reaction")

TFR rapporterades hos 1 patient (1 %). Händelsen var Grade 3 och patienten återhämtade sig. Symtomen startade på doseringsdagen och varaktigheten var 60 dagar.

Transplant-mot-värdsjukdom (GvHD)

GvHD rapporterades hos 5 (4,9 %) patienter. Två (40 %) patienter hade Grade 1, 1 patient (20 %) hade Grade 2, 1 patient (20 %) hade Grade 3, och 1 (20 %) patient hade Grade 4 symtom. Inga dödsfall rapporterades. Fyra (80 %) patienter återhämtade sig från GvHD. Mediantiden till symtomstart var 42 dagar (intervall: 8 till 44 dagar). Mediandurationen var 35 dagar (intervall: 7 till 133 dagar).

Immunogenicitet

Det finns potential för immunogenicitet med Ebvallo. Det finns för närvarande ingen information som tyder på att potentiell immunogenicitet mot Ebvallo påverkar säkerheten eller effekten.

Pediatrik population

Det finns begränsade data från pediatrika patienter (se avsnitt 5.1). Åtta patienter var ≥ 2 till <6 år gamla, 16 patienter var ≥ 6 till <12 år gamla, 17 patienter var ≥ 12 till <18 år gamla. Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos barn liknar de hos vuxna. Biverkningarna av alaninaminotransferas ökade, aspartataminotransferas ökade och osteomyelit rapporterades som allvarliga endast hos pediatrika patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Det finns inga data om överdosering av Ebvallo.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XL09.

Verkningsmekanism

Ebvallo är en allogen, EBV-specifik T-cellsimmunterapi som riktar in sig på och eliminerar EBV-infekterade celler på ett sätt som begränsas av HLA. Ebvallo har en verkningsmekanism som är likvärdig den som visas av endogena cirkulerande T-celler hos donatorerna från vilka läkemedlet härrör. T-cellsreceptorn för varje klonal population inom Ebvallo känner igen en EBV-peptid i komplex med en specifik HLA-molekyl på ytan av målceller (den begränsande HLA-allelen) och tillåter läkemedlet att utöva cytotoxisk aktivitet mot de EBV-infekterade cellerna.

Farmakodynamisk effekt

I flera kliniska studier förändrades systemiska cytokinnivåer av IL-1 β , IL-2, IL-6 och TNF α inte på ett signifikant sätt från baslinjen efter administrering av Ebvallo.

Klinisk effekt och säkerhet

ALLELE är en pågående, multicenter, öppen, enarmad, fas 3-studie på 43 vuxna och pediatrika patienter med EBV⁺ PTLD följt av solid organtransplantation (SOT) eller hematopoetisk celltransplantation (HCT) efter misslyckande med tidigare behandling. Patienterna tilldelades förspecifierade kohorter baserat på typ av transplantation och tidigare misslyckande behandlingsterapi för EBV⁺ PTLD. SOT-kohorten (29 patienter) bestod av SOT-patienter som hade misslyckats med rituximab monoterapi (13 patienter) och SOT-patienter som hade misslyckats med rituximab plus kemoterapi (SOT-R+C, 16 patienter). HCT-kohorten (14 patienter) bestod av HCT-patienter som hade misslyckats med rituximab. Kvalificerade patienter hade en tidigare HCT eller SOT (njure, lever, hjärta, lunga, bukspottkörtel, tunntarm eller vilken kombination som helst), en diagnos av biopsibeprövad EBV⁺ PTLD med sjukdom mätbar med röntgen och misslyckande med rituximab monoterapi eller rituximab plus eventuella samtidiga eller sekventiellt administrerad kemoterapiregim för behandling av EBV⁺ PTLD. Den vanligaste kemoterapikombinationen var cyklofosamid, doxorubicinhydroklorid, vinkristinsulfat och prednison. Patienter med grad ≥ 2 transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD), aktivt centrala nervsystemet (CNS) PTLD, Burkitts lymfom, klassiskt Hodgkins lymfom eller något T-cellslymfom exkluderades. Patienterna fick standard profylaktisk antiviral behandling fram till 30 dagar efter den sista dosen av Ebvallo. Tabell 3 sammanfattar demografin och baslinjeegenskaper från SOT R+C och HCT indikerade kohorterna.

Tabell 3: Sammanfattning av demografi och baslinjeegenskaper i ALLELE från kohort SOT R+C och HCT

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^{a,b}	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Efter rituximab och kemoterapi	Efter rituximab
	(N = 16)	(N = 14)
Ålder		
Median år	39,2	51,9
(min, max)	(16,7, 81,5)	(3,2, 73,2)
Män, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
ECOG-poäng (ålder ≥ 16)^c		
Patienter i åldersgrupp	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Saknas	1 (6,3)	0
Lansky-poäng (ålder < 16)		
Patienter i åldersgrupp	0	1
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
Förhöjd LDH (ålder ≥ 16), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
PTLD-anpassad prognostiskt index^d (age ≥ 16), n (%)		
Låg risk	1 (6,3)	1 (7,7)
Medel risk	6 (37,5)	6 (46,2)
Hög risk	8 (50,0)	6 (46,2)
Okänd	1 (6,3)	0

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^{a,b}	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Efter rituximab och kemoterapi (N = 16)	Efter rituximab (N = 14)
PTLD morfologi/histologi, n (%)		
DLBCL	10 (62,5)	10 (71,4)
Annan ^c	4 (25,0)	3 (21,4)
Plasmablastiskt lymfom	2 (12,5)	1 (7,1)
Extranodal sjukdom	13 (81,3)	9 (64,3)
Tidigare behandling		
Median antal tidigare systemiska terapier (min, max)	2,0 (1,5)	1,0 (1,4)
Rituximab monoterapi, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Rituximab monoterapi I första hand, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Kemoterapi-innehållande regim ^f , n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DLBCL = diffust storcells-B-cellslymfom; EBV⁺ PTLD = Epstein-Barrvirus positiv post-transplantation lymfoproliferativ sjukdom; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HCT = hematopoetisk celltransplantation; LDH = laktatdehydrogenas; max = max; min = minimum; SOT = solid organtransplantation; SOT R+C = SOT patienter med misslyckad behandling av rituximab plus kemoterapi

^a Patienterna fick minst en dos av Ebvallo.

^b SOT-typer inkluderade njure, hjärta, lever, lunga, pankreas, tarm och multiviscera.

^c Procentandelar för ECOG- och Lansky-poäng baserades på antalet patienter i motsvarande åldersgrupp.

^d Sjukdomsrisik för PTLD-patienter bedömdes vid baslinjen med hjälp av det PTLD-anpassade prognostiska indexet (baserat på ålder, ECOG-poäng och serum-LDH-nivå).

^e Morfologier som inte tydligt var DLBCL eller plasmablastiska lymfom kategoriserades som Annat och överensstämde med PTLD.

^f Kemoterapikurer kan också ha kombinerats med rituximab eller andra immunterapimedel.

Det primära effektmåttet var objektiv svarsfrekvens (ORR) per utvärdering genom oberoende onkologisk svarsbedömning (IORA), med användning av Lugano-klassificeringskriterier med lymfom svar på immunmodulerande terapikriterier (LYRIC). ORR erhöles efter administrering av Ebvallo med upp till 2 olika HLA-restriktioner (en restriktionsväxel). Ebvallo valdes för varje patient från det befintliga produktlagret baserat på en lämplig HLA-restriktion. Behandlingsplanen bestod av administrering av Ebvallo genom intravenös injektion vid 2×10^6 viabla T-celler/kg på dagarna 1, 8 och 15 följt av observation till och med dag 35, under vilken ett svar bedömdes vid ungefär dag 28. Antalet cykler av Ebvallo administrerad till patienter bestämdes av svaret på behandlingen som visas i Tabell 1 (se avsnitt 4.2). 17 (39,5 %) patienter behövde behandling med en Ebvallo-lot som hade en annan HLA-restriktion (restriktionsbrytare). Av dessa 17 patienter fick 15 ett restriktionsbyte, 2 fick två restriktionsbyten och 5 (29,4 %) patienter fick ett första svar efter det första restriktionsbytet. Tabell 4 sammanfattar effektresultaten från SOT R+C och HCT indikerande kohorten.

Tabell 4: Sammanfattning av effektresultat i ALLELE från kohort SOT-R+C och HCT

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^a	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Efter rituximab och kemoterapi (N = 16)	Efter rituximab (N = 14)
Objektiv svarsfrekvens^{b,c}, n (%)	9 (56,3)	7 (50,0)
95 % KI	29,9, 80,2	23,0, 77,0
Bäst övergripande svar^e, n (%)		
Fullständig respons	5 (31,3)	6 (42,9)
Partiell respons	4 (25,0)	1 (7,1)
Stabil sjukdom	0	3 (21,4)
Progressiv sjukdom	4 (25,0)	2 (14,3)
Ej utvärderbar	3 (18,8)	2 (14,3)
Tid till respons^c (första fullständiga respons eller partiell respons)		
Median (min, max) tid till respons, månader	1,1 (0,7, 4,1)	1,0 (1,0, 4,7)
Responsens varaktighet^c		
Median (min, max) responsuppföljning, månader	2,3 (0,8, 15,2)	15,9 (1,3, 23,3)

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^a	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Efter rituximab och kemoterapi (N = 16)	Efter rituximab (N = 14)
Median DOR, månader (95 % KI)	15,2 (0,8, 15,2)	23,0 (15,9, NE)
Patients med ihållande respons (DOR > 6 månader), n	4	6
Median varaktighet av komplett respons, månader (95 % KI)	14,1 (6,8, NE)	23,0 (15,9, NE)

KI = konfidensintervall; DOR = varaktighet av svar; EBV⁺ PTLD = Epstein-Barrvirus positiv post-transplantation lymfoproliferativ sjukdom; HCT = hematopoetisk celltransplantation; KM = Kaplan-Meier; max = max; min = minimum; NE = ej uppskattningsbar; SOT = solid organtransplantation; SOT R+C = SOT patienter med misslyckad behandling av rituximab plus kemoterapi

^a Patienterna fick minst en dos av Ebvallo.

^b Objektiv svarsfrekvens var andelen patienter som uppnådde ett svar (fullständigt svar eller partiellt svar).

^c Oberoende onkologisk responsbedömning (IORA)-respons.

Särskild population

Äldre

Baserat på begränsade data observerades inga övergripande skillnader i effekt mellan patienter ≥ 65 år och yngre. Sjutton patienter var ≥ 65 till < 75 år gamla, 3 patienter var ≥ 75 till < 85 år gamla, ingen patient var ≥ 85 år.

Pediatrik population

Pediatrika patienter med EBV⁺ PTLD 2 år och äldre behandlades med Ebvallo. Åtta patienter var ≥ 2 till < 6 år gamla, 16 patienter var ≥ 6 till < 12 år gamla, 17 patienter var ≥ 12 till < 18 år gamla.

Baserad på begränsad data så överensstämde effekt- och säkerhetsresultaten hos pediatrika patienter med de hos vuxna.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Ebvallo för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av Epstein-Barrvirus associerad lymfoproliferativ störning efter transplantation (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vid administrering av Ebvallo visar cirkulerande EBV-inriktade cytotoxiska T-lymfocyter en 1,33 medianfaldig ökning från bas till toppexpansion. Responders uppvisar en 1,74 medianfaldig ökning medan icke-responders visar en 0,67 medianfaldig minskning. Den specifika tidpunkten för denna expansion varierar kraftigt mellan patienter; dock har toppexpansio visat sig korrelera med respons på Ebvallo.

Ebvallo är en *ex vivo* expanderad T-cellsprodukt som inte är genetiskt modifierad. Därför är produktens natur och avsedda användning sådana att konventionella studier inklusive absorption, distribution, metabolism och utsöndring inte är tillämpliga.

Särskilda populationer

Nedsatt njur-och leverfunktion

Inga studier av Ebvallo på patienter med nedsatt lever- och njurfunktion har utförts. Säkerheten och effekten av tabelekleucel har inte studerats hos patienter med gravt nedsatt njur- eller leverfunktion. Däremot anses påverkan av nedsatt njur- eller leverfunktion på tabelekleucels farmakokinetik vara mycket osannolik.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ebvallo består av mänskliga T-celler som inte är genetiskt modifierade; därför kan *in vitro*-analyser och studier i *ex vivo*-modeller eller *in vivo*-modeller inte exakt bedöma och förutsäga produktens toxikologiska egenskaper hos människor. Konventionell toxikologi, karcinogenicitet, genotoxicitet, mutagenicitet och reproduktionstoxikologiska studier har därför inte utförts med Ebvallo.

Studier utförda i immunbristande djurmodeller för EBV⁺ PTLD visade inga tydliga tecken på toxicitet (t.ex. förlust av aktivitet eller viktminskning) associerade med en engångsdos av Ebvallo.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dimetylsulfoxid
Humant serumalbumin
Fosfatbuffrad saltlösning

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

7 år vid förvaring i gasfas av flytande kväve vid ≤ -150 °C. Tillverkningsdatumet för läkemedelspartiet (MFD) finns på injektionsflaskan. Utgångsdatumet anges på lot-informationsbladet (LIBBoch kartongen).

Läkemedlet ska tinas och spädas inom 1 timme från början av upptining. Administrering måste vara klart inom 3 timmar från början av upptining (se avsnitt 6.6).
Ebvallo innehåller 10 % DMSO. Ebvallo bör injiceras så snart som möjligt efter upptining.

Förvaras mellan 15 °C och 25 °C efter avslutad upptining och utspädning. Produkten är ljuskänslig. Får ej frysas igen. Bestråla inte.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Ebvallo-kartongen måste förvaras i gasfas av flytande kväve vid ≤ -150 °C tills omedelbart före förberedelse för administrering. Transportbehållaren för flytande kväve som tillhandahålls kan bibehålla lämplig temperatur från förseglingen av avsändaren till den planerade dosen. Temperaturen bör övervakas regelbundet. Tre temperaturavvikelser upp till -80 °C är tillåtna.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter upptining och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ebvallo förvaras i cyklo-olefin-sampolymer-proppinjektionsflaskor (2 ml) med en termoplastisk elastomerförslutning innehållande 1ml levererbar volym av celldispersion.

Kartongen innehåller mellan 1 och 6 injektionsflaskor baserat på den patient-specifika dosen som krävs.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet

Detta läkemedel innehåller mänskliga blodkroppar. Sjukvårdspersonal som hanterar Ebvallo måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (bära handskar och glasögon) för att undvika potentiell överföring av infektionssjukdomar.

Förberedelse före administrering

Patientens identitet måste överensstämma med patientidentifieringsuppgifterna (PFPIN och institutionens patient-ID) på det medföljande Ebvallo lot-informationsbladet (LIB) och kartongen. Produkt-patientavstämning måste utföras genom att matcha informationen på LIB mot 1) kartongen (matchande PFPIN och Nummer på färdig läkemedelsprodukt (FDP) och mot 2) injektionsflaskans etikett (matchande lotnummer och donator-ID). Förbered eller administrera inte Ebvallo om patientens identitet eller avstämning mellan produkt och patient inte kan bekräftas. Före upptining, se till att de nödvändiga dosberäkningarna är klara (se avsnitt 4.2), att allt material som behövs för att förbereda dosen finns tillgängligt och att patienten är på plats och har utvärderats kliniskt.

Material som krävs för dosberedning

- Sterila sprutor:
 - o Doseringsspruta (välj en sprutstorlek som kan rymma rätt mängd spädningsvätska [se *Förbered spädningsvätskan*] och celldispersionsvolym).
 - o Produktdragspruta [välj en sprutstorlek som på lämpligt sätt kan mäta och som kommer att rymma den beräknade volymen av celldispersion som behövs (se avsnitt 4.2)].
- Spädningsvätska (steril, icke-pyrogen multipielektrolytlösning för injektion typ 1 pH 7,4).
- Aseptiska anordningar för överföring av produkt (18-gauge ofiltrerade sprutnålar, Luer Lock adaptor, Luer Lock cap).

Förbered spädningsvätskan

- Välj lämplig spädningsvolym (30 ml för patientvikt ≤ 40 kg; 50 ml för patientvikt > 40 kg).
- Dra aseptiskt upp den valda volymen spädningsvätska i doseringssprutan.

Upptining

- Upptiningsprocessen av Ebvallo kan påbörjas efter att patienten är på plats och har utvärderats kliniskt.
- Ta bort kartongen från gasfasen av flytande kväve vid ≤ -150 °C.
- Frysta injektionsflaskor med Ebvallo ska placeras i en steril påse under upptining för att skydda mot kontaminering och tinas upprätt i ett 37 °C vattenbad eller torr upptiningskammare.
- Anteckna starten på upptiningstid. Medan läkemedlet tinar, snurra försiktigt injektionsflaskan/flaskorna med produkten tills den är helt upptinad genom inspektion (cirka 2,5 till 15 minuter). Produkten ska tas bort från upptiningsanordningen omedelbart efter avslutad upptining.
- Dosberedning måste slutföras inom 1 timme från början av upptining.
- Upptinad eller beredd produkt får inte återfrysas. Bestråla inte.

Spädning och dosberedning

- Vänd försiktigt injektionsflaskan/flaskorna upp och ned tills celldispersionen är blandad.
- Dra aseptiskt upp den nödvändiga celldispersionsvolymen från den medföljande produktinjektionsflaskan/flaskorna in i produktens dragspruta med hjälp av en 18-gauge ofiltrerad nål (se avsnitt 4.2).
- Överför aseptiskt celldispersionen från produktens dragspruta till doseringssprutan (tidigare fylld med spädningsvätska). Se till att hela innehållet överförs från produktens dragspruta.
- Inspektera den utspädda Ebvallo i doseringssprutan: celldispersionen ska se ut som en genomskinlig, dimmig lösning. Om synliga klumpar uppstår, fortsätt att försiktigt blanda lösningen. Små klumpar av cellulärt material bör skingras med försiktig manuell blandning.

- Håll Ebvallo mellan 15 °C och 25 °C under dosberedning och administrering. Dosberedning måste slutföras inom 1 timme från början av upptining. Administrering måste slutföras inom 3 timmar från början av upptining. Ebvallo innehåller 10 % DMSO. Ebvallo bör injiceras så snart som möjligt efter upptining.

Åtgärder att vidta vid oavsiktlig exponering

Vid oavsiktlig exponering ska gällande anvisningar för hantering av humanbiologiskt avfall följas, vilket kan innefatta att rengöra kontaminerad hud och ta av kontaminerade kläder. Arbetsytor och material som eventuellt har varit i kontakt med Ebvallo måste dekontamineras med lämpligt desinfektionsmedel.

Försiktighetsåtgärder vid kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och allt material som har varit i kontakt med Ebvallo (fast och flytande avfall) ska hanteras och kasseras i enlighet med gällande anvisning för hantering av humanbiologiskt avfall.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Laval
Frankrike

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1700/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 december 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE AV DEN (DE) AKTIVA SUBSTANSEN (SUBSTANSERNA) AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkarna av den (de) aktiva substansen (substanserna) av biologiskt ursprung

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

Name and address till tillverkarna som ansvarar för frisläppandet av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I UNDANTAGSFALL

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14.8 i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
För att säkerställa adekvat monitorering av säkerhet och effekt av tabelekleucel vid behandling av patienter med EBV ⁺ PTLD, ska MAH ge årliga uppdateringar på ny information som berör säkerheten och effekten av tabelekleucel.	Årligen (med omprövning)
Icke-interventionell säkerhetsstudie efter godkännande (PASS): En observationell säkerhetsstudie efter godkännande för att beskriva säkerheten och effekten av tabelekleucel i patienter med Epstein-Barr virus- positiv posttransplantations lymfproliferativ sjukdom i verklig världsriktning i Europa.	Ansökningsprotokoll: inom 3 månader av marknadsgodkännande Studie progressions rapport: Årligen (med omprövning)
För att ytterligare karakterisera den långsiktiga effekten och säkerheten av tabelekleucel hos patienter med EBV ⁺ PTLD, ska MAH ge de slutliga resultaten av den pågående studien ATA129-EBV-302: En, multicenter, öppen, enarmad, fas 3 studie av tabelekleucel för solid organ- eller allogen hematopoetisk celltransplantations patienter med Epstein-Barr virus associerad posttransplantations lymfproliferativ sjukdom efter misslyckad behandling med Rituximab eller Rituximab och kemoterapi.	Interimsrapport : med årlig omprövning Final CSR: December 2027

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ celler/ml injektionsvätska, dispersion
tabelekleucel (EBV-specifika viabla T celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En allogen Epstein-Barrvirus (EBV)-specifik T-cellsimmunoterapi. Varje injektionsflaska innehåller 1 ml administreringsbar volym med en koncentration av $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ viabla T-celler/ml dispersion för injektion.
Detta läkemedel innehåller celler av mänskligt ursprung.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: dimetylsulfoxid, humant serumalbumin, fosfatbuffrad saltlösning. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning

Kartong innehåller en engångsdos (mellan 1 till 6 injektionsflaskor) enligt den patientspecifika dosen som krävs. Varje injektionsflaska innehåller 1 ml administreringsbar volym.
Se faktisk koncentration och lot-informationsblad (LIB) för beräkning av patientdos.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Tina inte injektionsflaskorna förrän patienten är på plats och väntar på dosering.

Kontrollera före upptining:

1. Patientidentifierare och produkt-patientavstämning bekräftas
2. Dosberäkningarna är klara
3. Nödvändigt material finns tillgängligt
4. Patienten är redo för dosering

För intravenös användning efter spädning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras fryst i gasfas av flytande kväve vid $\leq -150\text{ °C}$ tills omedelbart före förberedelse för administrering. Får ej återfrysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Detta läkemedel innehåller mänskliga blodkroppar. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för hantering av humanbiologiskt avfall.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

PIERRE FABRE MÉDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrike

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1700/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

PFPIN:
Institutionens patient-ID:
Lotnummer:
FDP-nummer:
Antal injektionsflaskor:
Faktisk koncentration: $X.X \times 10^7$ viabla T-celler/ml
Givar-ID:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Ej relevant.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

Ej relevant.

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR

INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ celler/ml injektionsvätska, dispersion
tabelekleucel (EBV-specifika viabla T-celler)
i.v. användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER <, DONATIONS- OCH PRODUKTKODER>

Lot XXXXXXXXXXXX
Givar-ID XXXX-XXXX-X

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1 ml

6. ÖVRIGT

MFD
allogeneic

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ LOT-INFORMATIONSBLADET (LIB) SOM
INGÅR MED VARJE FÖRSÄNDNING FÖR EN PATIENT**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ celler/ml injektionsvätska, dispersion
tabelekleucel (EBV-specifika viabla T celler)

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

En allogen Epstein-Barrvirus (EBV)-specifik T-cellsimmunterapi. Varje injektionsflaska innehåller 1 ml administreringsbar volym med en koncentration av $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ viabla T-celler/ml dispersion för injektion.

Detta läkemedel innehåller celler av mänskligt ursprung.

Den faktiska koncentrationen som anges nedan ska användas för att beräkna patientdosen.

**3. INNEHÅLL PER VIKT, PER VOLYM ELLER PER ENHET, OCH DOS AV
LÄKEMEDELET**

DOSBERÄKNING FÖR PATIENT

Volym spädningsvätska som ska användas (ml) _____

Patientvikt (kg) _____

× måldos (2×10^6 viabla T-celler/kg) =

Viabla T-celler som ska administreras _____

÷

Faktisk koncentration (viabla T-celler/ml) _____

=

Volym av tinad celldispersion som krävs (ml) _____

4. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR).

Läs bipacksedeln före användning.

Tina inte injektionsflaskorna förrän patienten är på plats och väntar på dosering.

Kontrollera före upptining:

1. Patientidentifierare och produkt-patientavstämning bekräftas
2. Dosberäkningarna är klara
3. Nödvändigt material finns tillgängligt
4. Patienten är redo för dosering

För intravenös användning efter spädning.

5. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Spara detta dokument och ha det tillgängligt när du förbereder administrationen av Ebvallo.

6. SÄRSKILDA FÖRVARINGSVILLKOR

Förvaras fryst i gasfas av flytande kväve vid $\leq -150\text{ °C}$ tills omedelbart före förberedelse för administrering. Får ej återfrysas.

Transportsäkerhet och produktkvalitet under transport övervakas genom transport- och fraktleverantörer. Vid tidpunkten för dosberedning måste bekräftelse av förvaring av läkemedel vid $\leq -150\text{ °C}$ utföras. Dessutom måste produkt-patientavstämning utföras genom att informationen i detta dokument matchas mot 1) kartongen (matchande PFPIN och FDP-nummer) och mot 2) injektionsflaskans etikett (matchande lotnummer och givar-ID).

7. UTGÅNGSDATUM OCH ANNAN BATCHSPECIFIK INFORMATION

INFORMATION OM LEVERERAD LOT

Följande lot tillverkades och ingick i denna försändelse:

Lotnummer		
Givar-ID		
Nummer på färdig läkemedelsprodukt (FDP)		
Antal injektionsflaskor		
Faktisk koncentration (viabla T celler/ml)		
Utgångsdatum		
Cytomegalovirus (CMV) markörer för donerade celler	IgM Antikroppar	
	IgG Antikroppar	
	Nukleinsyratest (NAT)	

PRODUKTLOT HLA-PROFIL (restriktioner i **fetmarkerad röd färg**)

HLA	ALLEL 1	ALLEL 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

8. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR KASSERING AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL SOM KOMMER FRÅN SÅDANA LÄKEMEDEL, OM TILLÄMPLIGT

Detta läkemedel innehåller mänskliga blodkroppar. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar för hantering av humanbiologiskt avfall.

9. DONATIONER OCH PRODUKTKODER

PATIENTINFORMATION

Pierre Fabre patientidentifikationsnummer (PFPIN)	
Institutionen patientidentifikation	
Patientvikt (kg)	
SEC	

10. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrike

11. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/22/1700/001

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 17,3 \times 10^7$ celler/ml injektionsvätska, dispersion
tabelekleucel (EBV-specifika viabla T-celler)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ebvallo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Ebvallo
3. Hur Ebvallo ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ebvallo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ebvallo är och vad det används för

Ebvallo innehåller den aktiva substansen tabelekleucel.

Tabelekleucel är en allogen T-cellsimmunterapi. Det kallas allogen immunterapi eftersom blodkropparna som används för att göra detta läkemedel kommer från mänskliga donatorer som inte är släkt med patienten som behandlas. Ebvallo tillverkas i ett laboratorium från T-celler (en typ av vita blodkroppar) från en frisk donator som är immun mot Epstein-Barr viruset. Dessa celler har valts ut individuellt för att matcha patienten som får Ebvallo. Ebvallo ges som en injektion i en ven.

Ebvallo används för att behandla en sällsynt typ av cancer som kallas Epstein-Barrvirus positiv post-transplantation lymfoproliferativ sjukdom (EBV⁺ PTLT) hos vuxna och pediatrika patienter från 2 år. Vissa människor får denna sjukdom månader eller år efter att de har genomgått en transplantation. Patienter kommer att ha fått behandling med andra läkemedel för denna sjukdom, såsom monoklonala antikroppar eller cellgiftsbehandling, innan de får Ebvallo.

2. Vad du behöver veta innan du får Ebvallo

Du ska inte få Ebvallo

- om du är allergisk mot tabelekleucel eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6) Om du tror att du kan vara allergisk, rådfråga din läkare.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan får Ebvallo om:

- Du har genomgått en organtransplantation eller benmärgstransplantation, så din läkare kan övervaka dig med avseende på tecken och symtom på transplantatavstötning.
- Du är 65 år eller äldre, så din läkare kan övervaka dig avseende allvarliga biverkningar. Ebvallo ska användas med försiktighet hos äldre patienter.

Tala med din läkare eller sjuksköterska efter att du har fått Ebvallo om:

- Du har tecken och symtom på en tumörutbrottsreaktion (Tumour flare Reaction). Beroende på tumörens lokalisering kan Ebvallo orsaka en biverkning som kallas tumörutbrottsreaktion. Tumören eller förstörade lymfkörtlar kan plötsligt bli smärtsamma eller öka i storlek och kan orsaka problem för organ intill tumören. En tumörutbrottsreaktion inträffar vanligtvis under de första dagarna efter att ha fått Ebvallo. Din läkare kommer att övervaka dig efter de första doserna för att se om din tumör eller lymfkörtel kan bli tillräckligt stor för att orsaka problem. Din läkare kan ge dig andra läkemedel för att behandla/förhindra en tumörutbrottsreaktion.
- Du har tecken och symtom på transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD). Symtom inkluderar hudutslag, onormala leverenzymmer i blodet, gulfärgning av huden, illamående, kräkningar, diarré och blodig avföring.
- Du har tecken och symtom på en allvarlig immunreaktion som kallas cytokinfrisättningsyndrom (CRS), såsom feber, frossa, lågt blodtryck och andnöd.
- Du har tecken och symtom på en allvarlig immunreaktion som kallas immuncellsassocierad neurotoxicitet (ICANS), såsom nedsatt medvetande, förvirring, kramper och svullnad av hjärnan.
- Du har tecken och symtom på infusionsrelaterade reaktioner, såsom feber.

Ebvallo innehåller dimetylsulfoxid (DMSO) som kan orsaka en allergisk reaktion. Din läkare eller sjuksköterska kommer att övervaka dig för tecken och symtom på en allergisk reaktion. Se avsnitt 2 "Ebvallo innehåller natrium och dimetylsulfidoxid (DMSO)"

Ebvallo testas för förekomst av smittsamma mikrober, men en liten risk för infektion kvarstår. Din läkare eller sjuksköterska kommer att övervaka dig för tecken och symtom på infektioner och ge behandling vid behov.

Efter behandling med Ebvallo får du inte donera blod, organ, vävnader eller celler.

Andra läkemedel och Ebvallo

Tala om för läkare eller sjuksköterska om tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Innan du får Ebvallo, tala om för din läkare eller sjuksköterska om du tar läkemedel som cellgifter eller kortikosteroider. Om du tar cellgifter, kan detta påverka hur väl Ebvallo fungerar. Om du tar kortikosteroider bör din läkare minska dosen av kortikosteroider.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du får detta läkemedel. Detta beror på att effekterna av detta läkemedel hos gravida eller ammande kvinnor är okända, och det kan skada ditt ofödda eller ditt ammade barn. Ebvallo rekommenderas inte under graviditet och till kvinnor som kan bli gravida som inte använder preventivmedel.

- Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid efter att du har startat behandling med Ebvallo, tala omedelbart med din läkare.
- Diskutera behovet av preventivmedel med din läkare.
- Tala om för din läkare om du ammar eller planerar att amma. Din läkare kommer hjälpa dig med beslutet om du ska sluta amma, eller om du ska avbryta din behandling med Ebvallo med hänsyn till nyttan med amning för barnet och nyttan av behandlingen för kvinnan.

Körförmåga och användning av maskiner

Ebvallo har liten påverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Om du upplever förändringar i ditt tänkande eller din vakenhetsnivå efter att ha behandlats med detta läkemedel, ska du inte köra bil eller använda maskiner och tala omedelbart med din läkare.

Ebvallo innehåller natrium och dimetylsulfoxid (DMSO)

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller 100 mg DMSO per ml. Se avsnitt 2, "Varningar och försiktighet".

3. Hur Ebvallo ges

Ebvallo kommer alltid att ges till dig av en läkare eller sjuksköterska på sjukhus.

Din läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig Ebvallo genom injektion i en ven. Detta tar vanligtvis 5 till 10 minuter för varje injektion.

Varje behandlingscykel består av 35 dagar. Du kommer att få 1 injektion per vecka i 3 veckor, följt av ca. 2 veckor av observation för att se om du kommer att behöva mer än en cykel. Din läkare kommer att bestämma antalet cykler du kommer att få baserat på hur din sjukdom svarar på Ebvallo.

Innan du får Ebvallo

Din läkare eller sjuksköterska kommer att övervaka dina vitala tecken före varje injektion.

Efter att du fått Ebvallo

Din läkare eller sjuksköterska kommer att övervaka dina vitala tecken, inklusive blodtryck, i cirka 1 timme efter injektionen.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart om för din läkare om du får någon av följande biverkningar efter att du fått Ebvallo:

- Tumörutbrottsreaktion (Tumour flare Reaction). med symtom som andnöd, förändringar i ditt tänkande eller vakenhetsnivå, smärta vid tumörstället, ömma svullna lymfkörtlar på tumörstället, lågradig feber.
- Transplantat-mot-värdsjukdom (GvHD) med symtom som hudutslag, onormala leverenzymmer i blodet, gulfärgning av huden, illamående, kräkningar, diarré och blodig avföring.

Andra möjliga biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- feber
- diarré
- trötthet
- illamående
- blodbrist (anemi)
- minskad aptit
- minskade nivåer av natrium i blodet

- buksmärtor eller obehag
- minskat antal vita blodkroppar (inklusive neutrofiler)
- förhöjda leverenzymmer i blodet
- förstoppning
- ökade nivåer av enzymet alkaliskt fosfatas i blodet
- minskad syrehalt
- uttorkning
- lågt blodtryck
- nästäppa
- hudutslag som kan vara röda, ojämna eller fyllda med var.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- yrsel
- huvudvärk
- minskade nivåer av magnesium, kalium eller kalcium i blodet
- klåda
- frossa
- minskat antal vita blodkroppar (lymfocyter)
- minskat antal vita blodkroppar (neutrofiler) med feber
- muskelsvaghet
- ledvärk, svullnad och stelhet
- ökade nivåer av kreatinin i blodet
- väsljud
- förvirring och desorientering
- ryggont
- muskelsmärta
- näs- och halsinfektion
- bröstsmärta
- ökade nivåer av laktatdehydrogenas i blodet
- inflammation i tjocktarmen
- smärta
- minskat antal blodplättar i blodet
- uppblåsthet
- delirium
- nedsatt medvetenhet
- värmevallning
- inflammation i lungorna
- sömnighet
- snabba hjärtslag
- tumörsmärta
- minskade nivåer av fibrinogen i blodet (ett protein involverat i blodets koagulering)
- fasbildning
- svullnad
- hudsår
- blå hudfärg på grund av låga syrehalter
- svår eller smärtsam tarmrörelse
- försämrat allmäntillstånd
- domningar, stickningar eller brännande känsla i händer eller fötter
- blödning i lungorna
- missfärgning av huden
- hudinfektion
- förstörelse av mjukvävnad
- envis hosta.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ebvallo ska förvaras

Din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska är ansvarig för att förvara detta läkemedel och kassera eventuella oanvända produkter på rätt sätt. Följande information är avsedd för sjukvårdspersonal. Används före utgångsdatum. Utgångsdatumet anges på lot-informationsbladet (LIB) och kartongen.

Lagra Ebvallo fryst i gasfasen av flytande kväve vid -150 °C eller lägre tills den tinats för användning. Läkemedlet ska tinats och spädas inom 1 timme från upptining. Administrering måste slutföras inom 3 timmar från början av upptining.

Förvara mellan 15 °C till 25 °C efter avslutad upptining och utspädning. Skydda produkten från ljus. Får ej återfrysas. Bestråla inte.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Ebvallo innehåller

Ebvallo innehåller tabelekleucel i en ungefärlig koncentration av $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ celler/ml. Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är: dimetylsulfoxid, humant serumalbumin, fosfatbuffrad saltlösning. Se avsnitt 2 "Ebvallo innehåller natrium och dimetylsulfoxid (DMSO)".

Hur Ebvallo ser ut och innehållet i förpackningen

Ebvallo är en genomskinlig, färglös till svagt gul celldispersion för injektion.

Ebvallo tillhandahålls i individuella patientkartonger innehållande 1 injektionsflaska till 6 injektionsflaskor baserat på den patientspecifika dosen som krävs. Varje injektionsflaska innehåller 1 ml av detta läkemedel.

Innehavare av godkännande för försäljning

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrike

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte har varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom eventuell ny information och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Det är viktigt att du läser hela innehållet i denna information innan du administrerar Ebvallo.

Försiktighetsåtgärder som ska vidtas före hantering eller administrering av läkemedlet

- Detta läkemedel innehåller mänskliga blodkroppar. Hälso- och sjukvårdspersonal som hanterar Ebvallo måste vidta lämpliga försiktighetsåtgärder (använda handskar och skyddsglasögon) för att undvika potentiell överföring av smittsamma sjukdomar.

Förberedelse före administrering

- Patientens identitet måste överensstämma med patientidentifieringarna (PFPIN och institutionens patient-ID) på det medföljande Ebvallo lot-informationsblandet (LIB) och kartongen. Produkt-patientavstämning måste utföras genom att matcha informationen på LIB mot 1) kartongen (matchande PFPIN och FDP-nummer) och mot 2) injektionsflaskans etikett (matchande lotnummer och donator-ID). Förbered eller administrera inte Ebvallo om patientens identitet eller avstämning mellan produkt och patient inte kan bekräftas. Före upptining, se till att de nödvändiga dosberäkningarna är klara, att allt material som behövs för att förbereda dosen är tillgängligt och att patienten är på plats och har utvärderats kliniskt.

Dosberäkningar

- Se det medföljande lot-informationsbladet (LIB) och kartongen för information om koncentrationen av celler per injektionsflaska.
- Observera: Koncentrationen av viabla T-celler på LIB och kartong är den faktiska koncentrationen av varje injektionsflaska. Detta kan skilja sig från den nominella koncentrationen som anges på injektionsflaskans etikett, som inte bör användas för beräkning av dosberedning. Varje injektionsflaska innehåller 1 ml administreringsbar volym.

Förbered spädningsvätskan

- Välj lämplig spädningsvolym (30 ml för patientvikt ≤ 40 kg; 50 ml för patientvikt > 40 kg).
- Dra aseptiskt upp den valda volymen spädningsvätska i doseringssprutan.

Upptining

- Upptiningsprocessen av Ebvallo kan påbörjas efter att patienten är på plats och har utvärderats kliniskt.
- Ta bort kartongen från gasfasen av flytande kväve vid ≤ -150 °C.
- Frysta injektionsflaskor med Ebvallo bör placeras i en steril påse under upptining för att skydda mot kontaminering och ska tinas upprätt i ett 37 °C vattenbad eller torr upptiningskammare.
- Anteckna starten på upptiningstid. Medan läkemedlet tinar, snurra försiktigt injektionsflaskan/flaskorna med produkten tills den är helt upptinad genom inspektion (cirka 2,5 till 15 minuter). Produkten ska tas bort från upptiningsanordningen omedelbart efter avslutad upptining.
- Dosberedning måste slutföras inom 1 timme från början av upptining.
- Upptinad eller beredd produkt får inte återfrysas. Bestråla inte.

Spädning och dosberedning

- Vänd försiktigt upp injektionsflaskan/flaskorna tills celldispersionen är blandad.

- Dra aseptiskt upp den nödvändiga celldispersionsvolymen från den medföljande produktinjektionsflaskan/flaskorna in i produktens dragspruta med hjälp av en 18-gauge ofiltrerad nål.
- Överför aseptiskt celldispersionen från produktens dragspruta till doseringssprutan (tidigare fylld med spädningsvätska). Se till att hela innehållet överförs från produktens dragspruta.
- Inspektera den utspädda Ebvallo i doseringssprutan: cell dispersion ska se ut som en genomskinlig, dimmig lösning. Om synliga klumpar uppstår, fortsätt att försiktigt blanda lösningen. Små klumpar av cellulärt material bör skingras med försiktig manuell blandning.
- Håll Ebvallo mellan 15 °C och 25 °C under dosberedning och administrering. Dosberedning måste slutföras inom 1 timme från början av upptining. Administrering måste slutföras inom 3 timmar från början av upptining. Ebvallo innehåller 10 % DMSO. Ebvallo bör injiceras så snart som möjligt efter upptining.

Administrering

- Administrera Ebvallo som en enkeldos intravenöst efter utspädning.
- Anslut den slutliga sprutan för läkemedel till patientens intravenösa (i.v.) kateter och injicera under 5 till 10 minuter.
- När Ebvallo är helt dispenserad från sprutan, spola den intravenösa slangen med ≥ 10 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.

Åtgärder vid oavsiktlig exponering

Vid oavsiktlig exponering ska gällande anvisningar för hantering av humanbiologiskt avfall följas, vilket kan innefatta att rengöra kontaminerad hud och ta av kontaminerade kläder. Arbetsytor och material som eventuellt har varit i kontakt med Ebvallo måste dekontamineras med lämpligt desinfektionsmedel.

Försiktighetsåtgärder vid kassering av läkemedlet

Oanvänt läkemedel och allt material som har varit i kontakt med Ebvallo (fast och flytande avfall) måste hanteras och kasseras i enlighet med gällande anvisningar för hantering av humanbiologiskt avfall.