

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ cellen/ml dispersie voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Ebvallo (tabelecleucel) is een allogene Epstein-Barr-virus (EBV)-specifieke T-cel immunotherapie die gericht is tegen EBV-positieve cellen en deze vernietigt, gebaseerd op HLA (humaan leukocytenantigen) -restrictie. Tabelecleucel wordt geproduceerd uit T-cellen die zijn geoogst van menselijke donoren. Elk lot van Ebvallo wordt getest voor specificiteit van lyse van EBV⁺-targets, T-cel HLA-restrictie van specifieke lyse en verificatie van lage alloreactiviteit. Voor elke patiënt wordt een lot van Ebvallo geselecteerd uit de bestaande productvoorraad op basis van een passende HLA-restrictie.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Elke injectieflacon bevat 1 ml afleverbaar volume van Ebvallo in een concentratie van $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ levensvatbare T-cellen/ml dispersie voor injectie. De kwantitatieve informatie over de werkelijke concentratie, het HLA-profiel en de dosisberekening voor de patiënt is te vinden in het batchinformatieblad (Lot Information Sheet; LIS) dat is ingesloten in de verzenddoos die voor het vervoer van het geneesmiddel wordt gebruikt.

Het totale aantal flacons in elke doos (tussen 1 flacon en 6 flacons) komt overeen met de doseringsbehoefte voor elke individuele patiënt, afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt (zie rubriek 4.2 en 6.5).

Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 100 mg dimethylsulfoxide (DMSO) per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie

Een doorzichtige, kleurloze tot lichtgele celdispersie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Ebvallo is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassen en pediatrische patiënten van 2 jaar en ouder met gerediveerde of refractaire Epstein-Barr-virus-positieve post-transplantatie lymfoproliferatieve ziekte (EBV⁺ PTLD) die ten minste één eerdere therapie hebben gekregen. Voor patiënten die een solide orgaantransplantatie hebben ondergaan, omvat eerdere therapie chemotherapie, tenzij chemotherapie ongeschikt is.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Ebvallo moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van kanker in een gecontroleerde omgeving waar adequate faciliteiten beschikbaar zijn voor de behandeling van bijwerkingen, inclusief bijwerkingen die dringende maatregelen vereisen.

Dosering

De behandeling bestaat uit meerdere dosissen voor injectie die een dispersie van levensvatbare T-cellen in een of meer injectieflacons bevatten.

De aanbevolen dosis van Ebvallo bevat 2×10^6 levensvatbare T-cellen per kg lichaamsgewicht van de patiënt.

Dosisberekening

Gewicht van de patiënt (kg) \times streefdosis (2×10^6 levensvatbare T-cellen/kg) =
Aantal toe te dienen levensvatbare T-cellen

Aantal toe te dienen levensvatbare T-cellen \div Werkelijke concentratie (levensvatbare T-cellen/ml)* = Benodigde volume van ontdooide celdispersie (ml)**

*Zie het begeleidende batchinformatieblad en de doos voor informatie over de werkelijke concentratie van cellen per injectieflacon.

**Volume van de ontdooide celdispersie moet worden verdund, zie rubriek 6.6.

N.B.: de concentratie van levensvatbare T-cellen op het batchinformatieblad en de doos is de werkelijke concentratie van elke injectieflacon. Deze kan afwijken van de nominale concentratie vermeld op het etiket van de injectieflacon, die niet mag worden gebruikt voor de berekeningen voor bereiding van de dosis. Elke injectieflacon bevat 1 ml afleverbaar volume.

Het geneesmiddel wordt toegediend over meerdere cycli van 35 dagen, tijdens welke de patiënten Ebvallo krijgen op dagen 1, 8 en 15, gevolgd door observatie tot dag 35. Een respons wordt beoordeeld op ongeveer dag 28.

Het aantal toe te dienen cycli van het geneesmiddel wordt bepaald door de respons op de behandeling weergegeven in tabel 1. Als er geen complete of partiële respons wordt verkregen, kunnen patiënten worden overgezet naar een batch van Ebvallo met een andere HLA-restrictie (maximaal 4 verschillende restricties) geselecteerd uit de bestaande productvoorraad.

Tabel 1: Behandingsalgoritme

Waargenomen respons ^a	Actie
Complete respons (CR)	Dien nog een cyclus van Ebvallo met dezelfde HLA-restrictie toe. Als de patiënt 2 opeenvolgende CR's (maximale respons) heeft bereikt, wordt geen verdere behandeling met Ebvallo aanbevolen.
Partiële respons (PR)	Dien nog een cyclus van Ebvallo met dezelfde HLA-restrictie toe. Als de patiënt 3 opeenvolgende PR's (maximale respons) heeft bereikt, wordt geen verdere behandeling met Ebvallo aanbevolen.
Stabiele ziekte (SD)	Dien nog een cyclus van Ebvallo met dezelfde HLA-restrictie toe. Als de volgende cyclus resulteert in een tweede SD, dien Ebvallo met een andere HLA-restrictie toe.
Progressieve ziekte (PD)	Dien nog een cyclus van Ebvallo met een andere HLA-restrictie toe.
Onbepaalde respons (IR)	Dien nog een cyclus van Ebvallo met dezelfde HLA-restrictie toe. Als de volgende cyclus resulteert in een tweede IR, dien Ebvallo met een andere HLA-restrictie toe.

^a Complete respons aan het einde van een cyclus gevolgd door een partiële respons of een andere respons in een volgende cyclus wordt beschouwd als progressieve ziekte.

Monitoring

Het wordt aanbevolen om de vitale functies te controleren onmiddellijk vóór elke injectie van Ebvallo, binnen 10 minuten na het beëindigen van de injectie en 1 uur na het starten van de injectie (zie rubriek 4.4).

Gemiste dosis

Als een patiënt een dosis mist, moet de gemiste dosis zo snel als redelijkerwijs mogelijk is worden gegeven.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten ≥ 65 jaar (zie rubriek 5.1). Ebvallo dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij ouderen (zie rubriek 4.4).

Lever- en nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met lever- of nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De dosering en toediening bij pediatrische patiënten van 2 jaar en ouder zijn dezelfde als bij volwassen patiënten.

De veiligheid en werkzaamheid van Ebvallo bij pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Ebvallo is uitsluitend voor intraveneus gebruik.

Toediening

- Dien Ebvallo als een enkele dosis intraveneus toe na verdunning.
- Sluit de spuit met de uiteindelijke oplossing van het geneesmiddel aan op de intraveneuze katheter van de patiënt en injecteer over een periode van 5 tot 10 minuten.
- Zodra Ebvallo volledig is toegediend vanuit de spuit, spoel de intraveneuze lijn met ≥ 10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Voor gedetailleerde instructies over de bereiding, accidentele blootstelling en verwijdering van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

De vereisten voor het terugvinden van de herkomst van geneesmiddelen voor een op cellen gebaseerde geavanceerde therapie moeten worden toegepast. Om het terugvinden van de herkomst te waarborgen, moeten de naam van het product, het batchnummer en de naam van de behandelde patiënt gedurende een periode van 30 jaar na de vervaldatum van het product worden bewaard.

'Tumor flare'-reactie (TFR)

TFR is opgetreden bij gebruik van Ebvallo, meestal binnen de eerste paar dagen na ontvangst van de behandeling. TFR presenteert zich als een acute inflammatoire reactie ter hoogte van tumorlocaties,

die kan bestaan uit plotselinge en pijnlijke toename van de tumorgrootte of vergroting van bij de ziekte betrokken lymfeklieren. TFR kan progressie van de ziekte nabootsen.

Patiënten met een hoge tumorlast voorafgaand aan de behandeling lopen risico op ernstige TFR. Afhankelijk van de locatie van de tumor of lymfadenopathie kunnen er complicaties (bijv. ademnood en cognitieve stoornissen) ontstaan als gevolg van het massa-effect, waaronder compressie/obstructie van nabijgelegen anatomische structuren. Voorafgaand aan de toediening van Ebvallo kunnen analgetica, niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) of gelokaliseerde radiotherapie worden overwogen bij patiënten bij wie de locatie van de tumor potentieel tot complicaties zou kunnen leiden. Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van TFR, in het bijzonder tijdens de eerste cyclus.

Graft-versus-hostziekte (GvHD)

GvHD is gemeld na behandeling met Ebvallo. Dit zou eerder verband kunnen houden met het afbouwen of stoppen van immunosuppressieve therapieën voor de behandeling van PTLD dan met een direct effect van Ebvallo. Het voordeel van behandeling met Ebvallo versus het risico van mogelijke GvHD moet worden afgewogen. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van GvHD, zoals huiduitslag, abnormale leverenzymen in het bloed, geelzucht, misselijkheid, braken, diarree en bloederige ontlasting.

Afstoting van een solide orgaantransplantaat

Afstoting van een solide orgaantransplantaat is gemeld na behandeling met Ebvallo. Behandeling met Ebvallo kan het risico op afstoting verhogen bij ontvangers van een solide orgaantransplantaat. Dit zou eerder verband kunnen houden met het afbouwen of stoppen van immunosuppressieve therapieën voor de behandeling van PTLD dan met een direct effect van Ebvallo. Het voordeel van behandeling met Ebvallo versus het risico van mogelijke afstoting van een solide orgaantransplantaat moet worden afgewogen voor het begin van de behandeling. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van afstoting van een solide orgaantransplantaat.

Afstoting van beenmergtransplantatie

Er is een potentieel risico van afstoting van beenmergtransplantatie op basis van humorale of celgemedieerde immuunreacties. In klinische studies zijn geen gevallen van afstoting van beenmergtransplantatie gemeld. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van afstoting van beenmergtransplantatie.

Cytokine release syndroom (CRS)

CRS is gemeld na behandeling met Ebvallo. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van CRS, zoals koorts, koude rillingen, hypotensie en hypoxie. Diagnose van CRS vereist het uitsluiten van andere oorzaken van systemische inflammatoire respons, waaronder infectie. CRS moet worden behandeld volgens het oordeel van de arts, op basis van het klinisch beeld van de patiënt.

Immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS)

ICANS is gemeld na behandeling met Ebvallo. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van ICANS, zoals een verminderd bewustzijnsniveau, verwardheid, epileptische aanvallen en hersenoedeem. Diagnose van ICANS vereist het uitsluiten van andere oorzaken.

Infusie-gerelateerde reacties

Na injectie van Ebvallo zijn infusie-gerelateerde reacties gemeld, zoals pyrexie en niet-cardiale pijn op de borst. Patiënten moeten ten minste gedurende 1 uur na de behandeling worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van infusie-gerelateerde reacties.

Overgevoelighedsreacties

Ernstige overgevoelighedsreacties, waaronder anafylaxie, kunnen optreden als gevolg van de aanwezigheid van dimethylsulfoxide (DMSO) in Ebvallo.

Overdracht van infectieverwekkers

Ebvallo wordt verkregen vanuit menselijke donorbloedcellen. De donoren worden gescreend en hebben negatief getest op relevante overdraagbare ziekteverwekkers en ziekten, waaronder HBV, HCV en HIV. Hoewel de batches van tabelecleucel worden getest op steriliteit, mycoplasma en onvoorziene agentia, bestaat er een risico op overdracht van infectieverwekkers.

Sommige batches van tabelecleucel worden geproduceerd vanuit donoren die positief zijn voor cytomegalovirus (CMV). Alle batches worden getest om te verzekeren dat er geen onvoorziene agentia worden gedetecteerd, waaronder CMV. Tijdens de klinische ontwikkeling werden batches van tabelecleucel verkregen van CMV-positieve donoren toegediend aan CMV-negatieve patiënten wanneer een geschikte batch afkomstig van een CMV seronegatieve donor niet beschikbaar was; in deze subpopulatie werden geen seroconversies waargenomen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Ebvallo toedienen, moeten daarom patiënten controleren op tekenen en symptomen van infecties na de behandeling en hen adequaat behandelen, indien nodig.

Bloed-, orgaan-, weefsel- en celdonatie

Patiënten die worden behandeld met Ebvallo, mogen geen bloed, organen, weefsel en cellen voor transplantatie doneren.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, d.w.z. is in wezen 'natriumvrij'.

Ouderen

Er zijn slechts beperkte gegevens beschikbaar voor de oudere bevolking. Op basis van de beschikbare gegevens kan de oudere populatie (≥ 65 jaar) een verhoogd risico lopen op ernstige bijwerkingen die leiden tot ziekenhuisopname/verlengde ziekenhuisopname, psychische stoornissen, bloedvataandoeningen en infecties en parasitaire aandoeningen. Ebvallo dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Immunosuppressie en cytotoxische therapieën

Bepaalde gelijktijdig toegediende of recent toegediende geneesmiddelen, waaronder chemotherapie (systemisch of intrathecaal), anti-T-cel antilichaamtherapieën, extracorporale fotofereze of brentuximab vedotin, kunnen de werkzaamheid van Ebvallo potentieel beïnvloeden. Ebvallo mag alleen worden toegediend na een adequate wash-out periode van dergelijke middelen.

Voor patiënten die een chronische behandeling met corticosteroïden ontvangen, moet de dosis van deze geneesmiddelen worden afgebouwd zoveel als klinisch veilig en passend is; niet meer dan 1 mg/kg per dag prednison of equivalenten wordt aanbevolen. Ebvallo is niet onderzocht bij patiënten die corticosteroïddosissen van meer dan 1 mg/kg per dag prednison of equivalenten kregen.

In klinische studies kregen patiënten ciclosporine, tacrolimus, sirolimus en andere immunosuppressieve therapieën in de laagste dosis die klinisch veilig en passend werd geacht.

CD20-gerichte antilichamen

Omdat in-vitro karakteriseringgegevens de afwezigheid van CD20-expressie op tabelecleucel aantoonde, wordt niet verwacht dat anti-CD20-antilichaambehandelingen de werking van tabelecleucel zullen beïnvloeden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van tabelecleucel bij zwangere vrouwen. Er is geen dieronderzoek met betrekking tot reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd met tabelecleucel. Het is niet bekend of tabelecleucel kan worden overgedragen op de foetus of schade aan de foetus kan veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Ebvallo wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Zwangere vrouwen moeten worden geadviseerd over de potentiële risico's voor de foetus.

Er zijn onvoldoende blootstellingsgegevens om een aanbeveling te geven over de duur van anticonceptie na behandeling met Ebvallo.

Borstvoeding

Het is niet bekend of tabelecleucel wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Vrouwen die borstvoeding geven, moeten worden geïnformeerd over de potentiële risico's voor het kind dat borstvoeding krijgt. Er moet worden besloten om de borstvoeding te staken of om de behandeling met tabelecleucel te staken/niet toe te passen, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de therapie voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van tabelecleucel op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Ebvallo heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, bv. duizeligheid, vermoeidheid (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren koorts (31,1%), diarree (26,2%), vermoeidheid (23,3%), misselijkheid (18,4%), anemie (16,5%), verminderde eetlust (15,5%), hyponatriëmie (15,5%), buikpijn (14,6%), aantal neutrofielen verlaagd (14,6%), aantal witte bloedcellen verlaagd (14,6%), aspartaataminotransferase verhoogd (13,6%), constipatie (12,6%), alanineaminotransferase verhoogd (11,7%), alkalisch fosfatase in bloed verhoogd (11,7%), hypoxie (11,7%), dehydratatie (10,7%), hypotensie (10,7%), neusverstopping (10,7%) en rash (10,7%). De meest ernstige bijwerkingen waren 'tumor flare'-reacties (1%) en graft-versus-hostziekte (4,9%).

Lijst van de bijwerkingen in tabelvorm

De veiligheidsdatabase bestaat uit gegevens van 340 patiënten (EBV+ PTLD en andere EBV-geassocieerde ziektes) uit klinische studies, een ‘expanded access’ protocol en ‘compassionate use’ aanvragen. De frequenties van bijwerkingen werden berekend bij 103 patiënten uit de ALLELE-studie en Studie EBV-CTL-201 waarin alle bijwerkingen (ernstige en niet-ernstige) werden verzameld. In de rest van het klinisch ontwikkelingsprogramma werden alleen ernstige bijwerkingen verzameld. Bijwerkingen die in klinische studies zijn gemeld, worden hieronder weergegeven in tabel 2. Deze bijwerkingen zijn weergegeven volgens systeem/orgaanklasse en volgens frequentie. Frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 2: Bijwerkingen die werden waargenomen met Ebvallo

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste luchtweginfectie Huidinfectie	Vaak Vaak
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Tumorpijn ‘Tumor flare’-reactie	Vaak Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie Febriële neutropenie	Zeer vaak Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Graft-versus-hostziekte ^a	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust Hyponatriëmie Dehydratatie Hypomagnesiëmie Hypokaliëmie Hypocalciëmie	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak Vaak Vaak
Psychische stoornissen	Verwardheid Delirium Desoriëntatie	Vaak Vaak Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid Hoofdpijn Verminderd bewustzijnsniveau Slaperigheid Perifere sensorische neuropathie	Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak
Hartaandoeningen	Tachycardie	Vaak
Bloedvataandoeningen	Hypotensie Opvliegers Cyanose	Zeer vaak Vaak Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hypoxie Neusverstopping Wheezing Pneumonitis Bovenste luchtweg hoestsyndroom Longbloeding	Zeer vaak Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree Misselijkheid Buikpijn ^b Constipatie Colitis Opgezet buik Flatulentie Dyschezie	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash ^c Pruritus Huidulcus Hypopigmentatie van de huid	Zeer vaak Vaak Vaak Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Spierzwakte Artralgie Rugpijn	Vaak Vaak Vaak

Systeem/orgaanklasse (SOC)	Bijwerking	Frequentie
	Myalgie Artritis Gewrichtsstijfheid Necrose van zacht weefsel	Vaak Vaak Vaak Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie Vermoeidheid Koude rillingen Borstkaspijn ^d Pijn Gelokaliseerd oedeem Algehele verslechtering van de fysieke gezondheid	Zeer vaak Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak
Onderzoeken	Aantal neutrofielen verlaagd Aantal witte bloedcellen verlaagd Aspartaataminotransferase verhoogd Alanineaminotransferase verhoogd Alkalisch fosfatase in bloed verhoogd Aantal lymfocyten verlaagd Creatinine in bloed verhoogd Lactaatdehydrogenase in bloed verhoogd Aantal bloedplaatjes verlaagd Fibrinogeen in bloed verlaagd	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Postprocedureel oedeem	Vaak

^a Graft-versus-hostziekte (GvHD) omvat GvHD in het maagdarmkanaal, GvHD in de lever, rash maculo-papulair (GvHD van de huid)

^b Buikpijn omvat buikpijn, ongemak in de buik, pijn in de onderbuik

^c Rash omvat rash, rash erythemateus, rash maculo-papulair, pustuleuze rash

^d Borstkaspijn omvat musculoskeletale borstkaspijn, niet-cardiale borstkaspijn

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

‘Tumor-flare’-reactie (TFR)

Bij 1 patiënt (1%) werd een ‘tumor flare’-reactie gemeld. Het voorval was graad 3 en de patiënt herstelde. Het begin was op de dag van toediening en de duur was 60 dagen.

Graft-versus-hostziekte (GvHD)

GvHD werd gemeld bij 5 (4,9%) patiënten. Twee (40%) patiënten hadden graad 1, 1 patiënt (20%) had graad 2, 1 patiënt (20%) had graad 3, en 1 (20%) patiënt had graad 4 voorvallen. Er werden geen fatale voorvallen gemeld. Vier (80%) patiënten herstelden van GvHD. De mediane tijd tot het begin was 42 dagen (spreiding: 8 tot 44 dagen). De mediane duur was 35 dagen (spreiding: 7 tot 133 dagen).

Immunogeniciteit

Er is potentieel voor immunogeniciteit met Ebvallo. Er is momenteel geen informatie die erop wijst dat potentiële immunogeniciteit op Ebvallo de veiligheid of werkzaamheid beïnvloedt.

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte gegevens bij pediatrische patiënten (zie rubriek 5.1). Acht patiënten waren ≥ 2 tot < 6 jaar oud, 16 patiënten waren ≥ 6 tot < 12 jaar oud, 17 patiënten waren ≥ 12 tot < 18 jaar oud. De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen waren vergelijkbaar met die bij volwassenen. De bijwerkingen van alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd en osteomyelitis werden alleen bij pediatrische patiënten als ernstig gerapporteerd.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gegevens over overdosering met Ebvallo.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Andere antineoplastische middelen, ATC-code: L01XL09.

Werkingsmechanisme

Ebvallo is een allogene, EBV-specifieke T-cel-immunotherapie die gericht is tegen EBV-geïnfekteerde cellen en deze vernietigt, gebaseerd op HLA-restrictie. Ebvallo heeft een equivalent werkingsmechanisme als dat werd aangetoond in de endogene circulerende T-cellen bij de donoren van wie het geneesmiddel afkomstig is. De T-celreceptor van elke klonale populatie in Ebvallo herkent een EBV-peptide in complex met een specifieke HLA-molecuul op het oppervlak van de targetcellen (het beperkende HLA-allel) en stelt het geneesmiddel in staat om cytotoxische activiteit uit te oefenen tegen de EBV-geïnfekteerde cellen.

Farmacodynamische effecten

In meerdere klinische studies veranderden de systemische cytokinespiegels van IL-1 β , IL-2, IL-6 en TNF α niet relevant ten opzichte van baseline na toediening van Ebvallo.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

ALLELE is een lopende, multicentrische, open-label, eenarmige fase 3-studie bij 43 volwassen en pediatrische patiënten met EBV⁺ PTLD na solide orgaantransplantatie (SOT) of hematopoëtische stamceltransplantatie (HCT) na falen van eerdere therapie. De patiënten werden ingedeeld in vooraf gespecificeerde cohorten op basis van het type transplantatie en het falen van eerdere behandelingen voor EBV⁺ PTLD. Het SOT-cohort (29 patiënten) bestond uit SOT-patiënten bij wie rituximab monotherapie had gefaald (13 patiënten) en SOT-patiënten bij wie rituximab plus chemotherapie had gefaald (SOT-R+C, 16 patiënten). Het HCT-cohort (14 patiënten) bestond uit HCT-patiënten bij wie rituximab had gefaald. Geschikte patiënten hadden een eerdere HCT of SOT ondergaan (nier, lever, hart, long, pancreas, dunne darm of een combinatie), een diagnose van door biopsie bewezen EBV⁺ PTLD met radiografisch meetbare ziekte, en falen van rituximab monotherapie of rituximab plus om het even welk gelijktijdig of sequentieel toegediend chemotherapieregime voor behandeling van EBV⁺ PTLD. De meest frequent toegediende chemotherapiecombinatie was cyclofosfamide, doxorubicinehydrochloride, vincristinesulfaat en prednison. Patiënten met graad ≥ 2 graft-versus-hostziekte (GvHD), actieve PTLD in het centrale zenuwstelsel (CNS), burkittlymfoom, klassiek hodgkinlymfoom of om het even welk type T-cellymfoom werden uitgesloten. Patiënten kregen standaard profylactische antivirale therapie tot 30 dagen na de toediening van de laatste dosis van Ebvallo. Tabel 3 vat de demografische gegevens en baselinekenmerken samen van de SOT-R+C en HCT geïndiceerde cohorten.

Tabel 3: Samenvatting van demografische gegevens en baselinekenmerken in ALLELE van de SOT-R+C en HCT cohorten

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^{a,b}	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Na rituximab en chemotherapie (N = 16)	Na rituximab (N = 14)
Leeftijd		
Mediaan, jaren (min, max)	39,2 (16,7, 81,5)	51,9 (3,2, 73,2)
Mannen, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
ECOG-score (leeftijd ≥ 16 jaar)^c		
Patiënten in de leeftijdsgroep	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Ontbrekend	1 (6,3)	0
Lansky-score (leeftijd < 16 jaar)^c		
Patiënten in de leeftijdsgroep	0	1
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
Verhoogde LDH (leeftijd ≥ 16jaar), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
PTLD-gecorrigeerde prognostische index^d (leeftijd ≥ 16 jaar), n (%)		
Laag risico	1 (6,3)	1 (7,7)
Intermediair risico	6 (37,5)	6 (46,2)
Hoog risico	8 (50,0)	6 (46,2)
Onbekend	1 (6,3)	0
PTLD morfologie/histologie, n (%)		
DLBCL	10 (62,5)	10 (71,4)
Andere ^e	4 (25,0)	3 (21,4)
Plasmablastair lymfoom	2 (12,5)	1 (7,1)
Extranodale ziekte	13 (81,3)	9 (64,3)
Eerdere therapieën		
Mediaan aantal eerdere systemische therapieën (min, max)	2,0 (1, 5)	1,0 (1, 4)
Rituximab monotherapie, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Rituximab monotherapie als eerste lijn, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Chemotherapie-bevattend regime ^f , n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DLBCL = diffuse large B-cell lymphoma (diffuus grootcellig B-cellymfoom); EBV⁺ PTLD = Epstein-Barr-virus-positieve posttransplantatie lymfoproliferatieve ziekte; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HCT = hematopoëtische stamceltransplantatie; LDH = lactaatdehydrogenase; max = maximum; min = minimum; SOT = solide orgaantransplantatie; SOT R+C = SOT patiënten die faalden op rituximab plus chemotherapie

^a Patiënten kregen ten minste één dosis van Ebvallo.

^b SOT types omvatten nier, hart, lever, long, pancreas, darm en meerdere organen.

^c Percentages voor ECOG- en Lansky-scores waren gebaseerd op het aantal patiënten in de overeenkomstige leeftijdsgroep.

^d Het ziekterisico voor PTLD-patiënten werd beoordeeld bij baseline met behulp van de PTLD-gecorrigeerde prognostische index (gebaseerd op leeftijd, ECOG-score en LDH serumspiegel).

^e Morfologieën die niet duidelijk DLBCL of plasmablastair lymfoom waren, werden geklasseerd als ‘Andere’ en waren consistent met PTLD.

^f Chemotherapieregimes konden ook gecombineerd zijn met rituximab of andere immunotherapeutische middelen.

Het primaire werkzaamheidseindpunt was het objectieve responspercentage (ORR) op basis van de evaluatie volgens onafhankelijke oncologische beoordeling van de respons (Independent Oncologic Response Adjudication, IORA), met behulp van de Lymphoma Response to Immunomodulatory Therapy Criteria (LYRIC), een aanpassing van de Lugano classificatiecriteria. ORR werd verkregen na toediening van Ebvallo met maximaal 2 verschillende HLA-restricties (één restrictie-switch). Ebvallo werd voor elke patiënt geselecteerd uit een bestaande productvoorraad op basis van een passende HLA-restrictie. Het behandelplan bestond uit de toediening van Ebvallo via intraveneuze injectie in een concentratie van 2×10^6 levensvatbare T-cellen/kg op dagen 1, 8 en 15, gevolgd door observatie tot dag 35, waarbij een respons werd beoordeeld op ongeveer dag 28. Het aantal cycli van

Ebvallo dat moest worden toegediend aan de patiënten, werd bepaald door de respons op de behandeling zoals weergegeven in tabel 1 (zie rubriek 4.2). Zeventien (39,5%) patiënten hadden een behandeling met een Ebvallo-batch met een andere HLA-restrictie (restrictie-switch) nodig. Van deze 17 patiënten kregen 15 één restrictie-switch, 2 kregen 2 restrictie-switches en 5 (29,4%) patiënten bereikten een eerste respons na de eerste restrictie-switch. Tabel 4 geeft een samenvatting van de werkzaamheidsresultaten van de SOT-R+C en HCT geïndiceerde cohorten.

Tabel 4: Samenvatting van de werkzaamheidsresultaten in ALLELE van de SOT-R+C en HCT cohorten

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^a	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Na rituximab en chemotherapie (N = 16)	Na rituximab (N = 14)
Objectief responspercentage^{b, c}, n (%)	9 (56,3)	7 (50,0)
95% BI	29,9, 80,2	23,0, 77,0
Beste totale respons^c, n (%)		
Complete respons	5 (31,3)	6 (42,9)
Partiële respons	4 (25,0)	1 (7,1)
Stabiele ziekte	0	3 (21,4)
Progressieve ziekte	4 (25,0)	2 (14,3)
Niet evalueerbaar	3 (18,8)	2 (14,3)
Tijd tot respons^c (eerste complete respons of partiële respons)		
Mediane (min, max) tijd tot respons, maanden	1,1 (0,7, 4,1)	1,0 (1,0, 4,7)
Duur van de respons^c		
Mediane (min, max) follow-up van respons, maanden	2,3 (0,8, 15,2)	15,9 (1,3, 23,3)
Mediane DOR, maanden (95%/BI)	15,2 (0,8, 15,2)	23,0 (15,9, NE)
Patiënten met duurzame respons (DOR > 6 maanden), n	4	6
Mediane duur van complete respons, maanden (95%/BI)	14,1 (6,8, NE)	23,0 (15,9, NE)

BI = betrouwbaarheidsinterval; DOR = duur van de respons; EBV⁺ PTLD = Epstein-Barr-virus-positieve posttransplantatie lymfoproliferatieve ziekte; HCT = hematopoëtische stamceltransplantatie; KM = Kaplan-Meier; max = maximum; min = minimum; NE = not estimable (niet te schatten); SOT = solide orgaantransplantatie; SOT R+C = SOT patiënten die faalden op rituximab plus chemotherapie

^a Patiënten kregen ten minste één dosis van Ebvallo.

^b Het objectieve responspercentage was het percentage patiënten dat een respons bereikte (complete respons of partiële respons).

^c Independent oncologic response adjudication (IORA)-beoordeelde respons.

Speciale populaties

Ouderen

Op basis van beperkte gegevens werden er geen globale verschillen in werkzaamheid waargenomen tussen patiënten ≥ 65 jaar en jonger. Zeventien patiënten waren ≥ 65 tot < 75 jaar oud, 3 patiënten waren ≥ 75 tot < 85 jaar oud, geen enkele patiënt was ≥ 85 jaar oud.

Pediatrische patiënten

Pediatrische patiënten met EBV⁺ PTLD van 2 jaar en ouder werden behandeld met Ebvallo. Acht patiënten waren ≥ 2 tot < 6 jaar oud, 16 patiënten waren ≥ 6 tot < 12 jaar oud, 17 patiënten waren ≥ 12 tot < 18 jaar. Gebaseerd op beperkte data stemden de werkzaamheids- en veiligheidsresultaten bij pediatrische patiënten overeen met die bij volwassenen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Ebvallo in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van Epstein-Barr virus-geassocieerde post-transplantatie lymfoproliferatieve stoornis (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder ‘uitzonderlijke voorwaarden’. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na toediening van Ebvallo vertonen de circulerende EBV-gerichte cytotoxische T-lymfocyten een 1,33-voudige mediane toename vanaf baseline tot piekexpansie. Responders vertonen een 1,74-voudige mediane toename, terwijl non-responders een 0,67-voudige mediane afname vertonen. De specifieke timing van deze expansie varieert sterk tussen patiënten; er is echter aangetoond dat de piekexpansie gecorreleerd is met de respons op Ebvallo.

Ebvallo is een *ex vivo* geëxpandeerd T-celproduct dat niet genetisch gemodificeerd is. Daarom zijn de aard en het beoogde gebruik van het product van dien aard dat conventionele studies met inbegrip van absorptie, distributie, metabolisme en excretie niet van toepassing zijn.

Speciale populaties

Nier- en leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van tabelecleucel zijn niet onderzocht bij patiënten met ernstige nier- of leverfunctiestoornissen. De invloed van nier- of leverfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van tabelecleucel wordt echter zeer onwaarschijnlijk geacht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Ebvallo bestaat uit menselijke T-cellen die niet genetisch gemodificeerd zijn; daarom kunnen in-vitrotesten en studies in ex-vivomodellen of in-vivomodellen de toxicologische kenmerken van dit product bij mensen niet nauwkeurig beoordelen en voorspellen. Daarom is er geen conventioneel onderzoek op het gebied van toxicologie, carcinogeniteit, genotoxiciteit, mutageniteit en reproductieve toxicologie uitgevoerd met Ebvallo.

Studies uitgevoerd in immunodeficiënte diermodellen voor EBV⁺ PTLD toonden geen duidelijke tekenen van toxiciteit aan (bijv. verlies van activiteit of gewichtsverlies) geassocieerd met een enkelvoudige dosis van Ebvallo.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dimethylsulfoxide
Humaan serumalbumine
Fosfaat-gebufferde zoutoplossing

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

6 jaar indien bewaard in de dampfase van vloeibare stikstof bij $\leq -150^{\circ}\text{C}$. De productiedatum van de geneesmiddelbatch (MFD) staat vermeld op de injectieflacon. De uiterste houdbaarheidsdatum staat vermeld op het batchinformatieblad en de doos.

Het geneesmiddel moet ontdooit en verdund zijn binnen 1 uur na de start van het ontdooien. De toediening moet voltooid zijn binnen 3 uur na de start van het ontdooien (zie rubriek 6.6).

Bewaren tussen 15°C en 25°C nadat ontdooiing en verdunning voltooid zijn. Het product beschermen tegen licht. Niet opnieuw invriezen. Niet bestralen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De doos met Ebvallo moet worden bewaard in de dampfase van vloeibare stikstof bij $\leq -150^{\circ}\text{C}$ tot onmiddellijk vóór de bereiding voor toediening. De geleverde verzenddoos met vloeibare stikstofdamp kan de juiste temperatuur behouden vanaf de verzegeling van de verzenddoos tot de geplande toediening van de dosis. De temperatuur moet regelmatig worden gecontroleerd. Drie temperatuurschommelingen tot -80°C zijn toegestaan.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ontdooiing en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ebvallo wordt geleverd in 2ml-injectieflacons van cyclo-olefin-copolymeer met een stop van thermoplastisch elastomeer die 1 ml leverbaar volume van celdispersie bevatten.

De doos bevat een variabel aantal flacons (tussen 1 flacon en 6 flacons), afhankelijk van de vereiste patiëntspecifieke dosis.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Ebvallo hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (dragen van handschoenen en bril) om mogelijke overdracht van besmettelijke ziekten te vermijden.

Vorbereiding voorafgaand aan de toediening

De identiteit van de patiënt moet overeenkomen met de identificatiegegevens van de patiënt (PFPIN [Pierre Fabre Patiënt Identificatie Nummer] en de patiënt-ID in het centrum) op het bijbehorende batchinformatieblad en de doos met Ebvallo. De overeenkomst tussen product en patiënt moet worden gecontroleerd door de informatie op het batchinformatieblad te vergelijken met 1) de doos (overeenkomst tussen PFPIN en FDP [Finished Drug Product]-nummer) en met 2) het etiket op de injectieflacon (overeenkomst tussen batchnummer en donor-ID). Ebvallo niet bereiden of toedienen als de identiteit van de patiënt of de overeenkomst tussen het product en de patiënt niet kan worden bevestigd. Zorg ervoor dat vóór het ontdooien de vereiste dosisberekeningen zijn uitgevoerd (zie rubriek 4.2), dat alle benodigde materialen voor bereiding van de dosis beschikbaar zijn en dat de patiënt ter plaatse is en klinisch is geëvalueerd.

Benodigde materialen voor bereiding van de dosis

- Steriele injectiespuiten:
 - Doseerspuit (kies een spuitgrootte die aangepast is aan het benodigde volume verdunningsmiddel [zie *Het verdunningsmiddel bereiden*] en het volume celdispersie)
 - Optrekspuit [kies een spuitgrootte die correct kan afmeten en die aangepast is aan het berekende benodigde volume celdispersie (zie rubriek 4.2)]
- Verdunningsmiddel (steriele, niet-pyrogene oplossing van meerdere elektrolyten voor injectie Type 1 pH 7,4)
- Aseptische hulpmiddelen om het product over te brengen (18-gauge ongefilterde injectienaalden, luerlock-adapter, luerlock-dop)

Het verdunningsmiddel bereiden

- Selecteer het geschikte volume verdunningsmiddel (30 ml voor een patiënt met een gewicht ≤ 40 kg; 50 ml voor een patiënt met een gewicht > 40 kg).
- Trek het geselecteerde volume verdunningsmiddel met een aseptische techniek op in de doseerspuit.

Ontdooien

- Het ontdooiproces van Ebvallo kan beginnen nadat de patiënt ter plaatse is en klinisch is geëvalueerd.
- Haal de doos uit de dampfase van vloeibare stikstof bij $\leq -150^{\circ}\text{C}$.
- (Een) ingevroren flacon(s) van Ebvallo moet(en) tijdens het ontdooien in een steriele zak geplaatst worden om te beschermen tegen besmetting en rechtop worden ontdooid in een waterbad van 37°C of een droge ontdooikamer.
- Noteer de starttijd van ontdooien. Terwijl het geneesmiddel ontdooit, keer de injectieflacon(s) met het product voorzichtig om totdat het product volledig ontdooid is volgens visuele inspectie (ongeveer 2,5 tot 15 minuten). Zodra het product ontdooid is, moet het onmiddellijk uit het ontdooiapparaat worden gehaald.
- De dosisbereiding moet voltooid zijn binnen 1 uur na de start van het ontdooien.
- Ontdooid of bereid product mag niet opnieuw worden ingevroren. Niet bestralen.

Verdunning en bereiding van de dosis

- Keer de injectieflacon(s) voorzichtig om totdat de celdispersie gemengd is.
- Trek het benodigde volume celdispersie uit de verstrekte injectieflacon(s) met het product met een aseptische techniek op in de optreksput met behulp van een 18-gauge naald zonder filter (zie rubriek 4.2).
- Breng de celdispersie met een aseptische techniek over van de optreksput naar de doseerspuit (eerder gevuld met verdunningsmiddel). Zorg ervoor dat de volledige inhoud uit de optreksput wordt overgebracht.
- Inspecteer de verdunde oplossing van Ebvallo in de doseerspuit: de celdispersie moet eruitzien als een doorzichtige, licht wazige oplossing. Als er zichtbare klontjes verschijnen, blijf de oplossing voorzichtig mengen. Kleine klontjes celmateriaal moeten dispergeren door voorzichtig handmatig te mengen.
- Houd Ebvallo tussen 15°C en 25°C tijdens de bereiding en toediening van de dosis. De dosisbereiding moet voltooid zijn binnen 1 uur na de start van het ontdooien. De toediening moet voltooid zijn binnen de 3 uur na de start van het ontdooien.

Maatregelen in geval van accidentele blootstelling

In geval van accidentele blootstelling moeten de lokale richtlijnen voor het hanteren van materiaal van menselijke oorsprong worden gevolgd, die kunnen bestaan uit het wassen van de verontreinigde huid en het verwijderen van verontreinigde kleding. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in aanraking zijn geweest met Ebvallo moeten met een geschikt desinfectiemiddel worden ontsmet.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het geneesmiddel

Ongebruikt geneesmiddel en al het materiaal dat in aanraking is gekomen met Ebvallo (vast en vloeibaar afval) moeten worden gehanteerd en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor het hanteren van materiaal van menselijke oorsprong.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1700/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

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

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Met het oog op adequaat toezicht op de veiligheid en de werkzaamheid van tabelecleucel bij de behandeling van patiënten met EBV+ PTLD verstrekt de vergunninghouder jaarlijks updates over alle nieuwe informatie betreffende de veiligheid en de werkzaamheid van tabelecleucel.	Jaarlijks (met herbeoordeling)
Studie naar de veiligheid uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning waarbij het geneesmiddel wordt gebruikt zoals vastgesteld bij verlening van de handelsvergunning (Non-interventional post-authorisation safety study, PASS): Een observationele veiligheidsstudie na verlening van de handelsvergunning om de veiligheid en effectiviteit te beschrijven van tabelecleucel bij patiënten met Epstein-Barr-virus-positieve posttransplantatie lymfoproliferatieve ziekte in de praktijk in Europa.	Protocolindiening: binnen 3 maanden na vergunning Voortgangsverslagen over het onderzoek: jaarlijks (met jaarlijkse herbeoordeling)
Om de werkzaamheid en veiligheid op de lange termijn van tabelecleucel bij patiënten met EBV+ PTLD verder te karakteriseren, zal de vergunninghouder de definitieve resultaten van de lopende studie ATA129-EBV-302 verstrekken: Een multicenter, open-label, fase 3-studie van tabelecleucel voor solide orgaantransplantatie of allogenetische hematopoëtische stamceltransplantatie bij proefpersonen met Epstein-Barr-virus geassocieerde posttransplantie lymfoproliferatieve ziekte na falen van rituximab of rituximab en chemotherapie.	Tussentijdse verslagen: met jaarlijkse herbeoordeling Definitief CSR: december 2027

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ cellen/ml dispersie voor injectie
tabelecleucel (EBV-specifieke levensvatbare T-cellen)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Allogene Epstein-Barr-virus (EBV)-specifieke T-cel immunotherapie. Elke flacon bevat een afleverbaar volume van 1 ml in een concentratie van $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ levensvatbare T-cellen/ml dispersie voor injectie.
Dit geneesmiddel bevat cellen van menselijke oorsprong.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dimethylsulfoxide, humaan serumalbumine, fosfaat-gebufferde zoutoplossing. Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Dispersie voor injectie

De doos bevat een enkele dosis (tussen 1 flacon en 6 flacons) afhankelijk van de vereiste patiëntspecifieke dosis. Elke flacon bevat een afleverbaar volume van 1 ml.
Zie de werkelijke concentratie en het batchinformatieblad voor de berekening van de dosis voor de patiënt.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Ontdooi de flacon(s) niet totdat de patiënt ter plaatse is en wacht op de toediening.

Vóór het ontdooien, controleer of:

1. De identificatiegegevens van de patiënt en de overeenkomst tussen product en patiënt bevestigd zijn
 2. De dosisberekeningen voltooid zijn
 3. De benodigde materialen beschikbaar zijn
 4. De patiënt klaar is voor toediening
- Voor intraveneus gebruik na verdunning.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren ingevroren in de dampfase van vloeibare stikstof bij $\leq -150^{\circ}\text{C}$ tot onmiddellijk vóór de bereiding voor toediening. Niet opnieuw invriezen.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat cellen van menselijke oorsprong. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor het hanteren van afvalmateriaal van menselijke oorsprong.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Frankrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1700/001

13. PARTIJNUMMER<, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES>

PFPIN:
Centrum Patiënt-ID:
Batchnummer:
FDP-nummer:
Aantal flacons:
Werkelijke concentratie: $X.X \times 10^7$ levensvatbare T-cellen/ml
Donor-ID:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ cellen/ml dispersie voor injectie
tabelecleucel (EBV-specifieke levensvatbare T-cellen)
i.v. gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER, IDENTIFICATIE- EN PRODUCTCODES

Batch XXXXXXXXXXXX
Donor-ID XXXX-XXXX-X

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml.

6. OVERIGE

MFD
allogeen

**GEGEVENS DIE BIJ ELKE ZENDING VOOR EEN PATIËNT OP HET INGESLOTEN
BATCHINFORMATIEBLAD MOETEN WORDEN VERMELD**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ cellen/ml dispersie voor injectie
tabelecleucel (EBV-specifieke levensvatbare T-cellen)

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Allogene Epstein-Barr-virus (EBV)-specifieke T-cel immunotherapie. Elke flacon bevat een afleverbaar volume van 1 ml in een concentratie van $2,8 \times 10^7$ - $7,3 \times 10^7$ levensvatbare T-cellen/ml dispersie voor injectie.

Dit geneesmiddel bevat cellen van menselijke oorsprong.

De werkelijke concentratie die hieronder wordt vermeld, moet worden gebruikt om de dosis voor de patiënt te berekenen.

**3. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID, EN DOSIS VAN HET
GENEESMIDDEL**

BEREKENING VAN DE DOSIS VOOR DE PATIËNT

Benodigd volume verdunningsmiddel (ml) _____

Gewicht van de patiënt (kg) _____

× streefdosis (2×10^6 levensvatbare T-cellen/kg) =

Aantal toe te dienen levensvatbare T-cellen _____

÷

Werkelijke concentratie (levensvatbare T-cellen/ml) _____

=

Benodigd volume ontdooide celdispersie (ml) _____

4. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Ontdooi de flacon(s) niet totdat de patiënt ter plaatse is en wacht op de toediening.

Vóór het ontdooien, controleer of:

1. De identificatiegegevens van de patiënt en de overeenkomst tussen product en patiënt bevestigd zijn
2. De dosisberekeningen voltooid zijn
3. De benodigde materialen beschikbaar zijn
4. De patiënt klaar is voor toediening

Voor intraveneus gebruik na verdunning.

5. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Bewaar dit document en houd het beschikbaar op het moment van de bereiding voor de toediening van Ebvallo.

6. SPECIALE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren ingevroren in de dampfase van vloeibare stikstof bij $\leq -150^{\circ}\text{C}$ tot onmiddellijk vóór de bereiding voor toediening. Niet opnieuw invriezen.

Transportveiligheid en productkwaliteit tijdens de verzending worden bewaakt door transport- en koerierdiensten. Op het moment dat de dosis wordt bereid, moet de bewaring van het geneesmiddel bij $\leq -150^{\circ}\text{C}$ worden bevestigd. Bovendien moet de overeenkomst tussen product en patiënt worden uitgevoerd door de informatie op dit document te vergelijken met 1) de doos (overeenkomst tussen PFPIN en FDP-nummer) en met 2) het etiket op de injectieflacon (overeenkomst tussen batchnummer en donor-ID).

7. VERVALDATUM EN ANDERE BATCH-SPECIFIEKE INFORMATIE

INFORMATIE OVER DE GELEVERDE BATCH

De volgende batch werd geproduceerd en opgenomen in deze verzending:

Batchnummer		
Donor-ID		
FDP (Finished Drug Product)-nummer		
Aantal injectieflacons		
Werkelijke concentratie (levensvatbare T-cellen/ml)		
Vervaldatum		
Cytomegalovirus (CMV)-markers van donor/gedoneerde cellen	IgM-antilichamen	
	IgG-antilichamen	
	Nucleïnezuurtesten (NAT)	

PRODUCTBATCH HLA-PROFIEL (restricties in **vet rood**)

HLA	ALLEL 1	ALLEL 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

8. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Dit geneesmiddel bevat cellen van menselijke oorsprong. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd in overeenstemming met de lokale richtlijnen voor het hanteren van afvalmateriaal van menselijke oorsprong.

9. DONATIE EN PRODUCTCODES

PATIËNTINFORMATIE

Pierre Fabre Patiënt Identificatienummer (PFPIN)	
Centrum Patiëntidentificatie	
Gewicht van de patiënt (kg)	
SEC	

**10. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavour
Frankrijk

11. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1700/001

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: Informatie voor de patiënt

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ cellen/ml dispersie voor injectie tabelecleucel (EBV-specifieke levensvatbare T cellen)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ebvallo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ebvallo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ebvallo bevat de werkzame stof tabelecleucel.

Tabelecleucel is een allogeen T-cel immunotherapeutisch middel. Het wordt een allogeen immunotherapeutisch middel genoemd omdat de bloedcellen die worden gebruikt om dit geneesmiddel te maken, afkomstig zijn van menselijke donoren die niet verwant zijn aan de patiënt die wordt behandeld. Ebvallo wordt in een laboratorium gemaakt van T-cellen (een type witte bloedcel) van een gezonde donor die immuun is voor het Epstein-Barr-virus. Deze cellen werden individueel geselecteerd om overeen te komen met de patiënt die Ebvallo krijgt. Ebvallo wordt toegediend als een injectie in een ader.

Ebvallo wordt gebruikt voor de behandeling van een zeldzame vorm van kanker, genaamd Epstein-Barr-virus-positieve posttransplantatie lymfoproliferatieve ziekte (EBV⁺ PTLD) voor volwassenen en kinderen van 2 jaar of ouder. Sommige mensen ervaren deze aandoening maanden of jaren nadat ze een transplantatie hebben ondergaan. Patiënten zullen voor deze aandoening behandeld zijn met andere geneesmiddelen, zoals monoklonale antilichamen of chemotherapie, voordat ze Ebvallo krijgen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor tabelecleucel of één van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat Ebvallo aan u wordt toegediend als:

- u een solide orgaantransplantatie of beenmergtransplantatie heeft ondergaan, zodat uw arts u kan controleren op tekenen en symptomen van afstoting van de transplantatie;
- u 65 jaar of ouder bent, zodat uw arts u kan controleren op ernstige bijwerkingen. Ebvallo moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij oudere patiënten.

Raadpleeg uw arts of verpleegkundige nadat u Ebvallo hebt ontvangen als:

- u tekenen en symptomen heeft van een ‘tumor flare’ reactie. Afhankelijk van de plaats van de tumor kan Ebvallo een bijwerking veroorzaken die ‘tumor flare’-reactie wordt genoemd. De tumor of vergrote lymfeklieren kunnen plotseling pijnlijk worden of groter worden en problemen veroorzaken voor organen in de nabijheid van de tumor. ‘Tumor flare’-reactie treedt over het algemeen op in de eerste paar dagen na toediening van Ebvallo. Uw arts zal u na de eerste paar dosissen controleren om te zien of uw tumor of lymfeklier zo groot zou kunnen worden dat er problemen ontstaan. Uw arts kan u andere geneesmiddelen geven om ‘tumor flare’-reactie te behandelen/voorkomen;
- u tekenen en symptomen heeft van graft-versus-hostziekte (GvHD), zoals huiduitslag, abnormale leverenzymen in het bloed, gele verkleuring van de huid, misselijkheid, braken, diarree en bloederige ontlasting;
- u tekenen en symptomen heeft van een ernstige immuunreactie genaamd cytokine release syndroom (CRS), zoals koorts, koude rillingen, lage bloeddruk en kortademigheid;
- u tekenen en symptomen heeft van een ernstige immuunreactie genaamd immuun-effectorcel-geassocieerd neurotoxiciteitssyndroom (ICANS), zoals een verlaagd bewustzijnsniveau, verwardheid, epileptische aanvallen en zwelling van de hersenen;
- u tekenen en symptomen heeft van infusie-gerelateerde reacties, zoals koorts.

Een bestanddeel van Ebvallo, dimethylsulfoxide (DMSO) genaamd, kan een allergische reactie veroorzaken. Uw arts of verpleegkundige zal u controleren op tekenen en symptomen van een allergische reactie. Zie rubriek 2 ‘Ebvallo bevat natrium en dimethylsulfoxide (DMSO)’.

Ebvallo wordt getest op de aanwezigheid van besmettelijke micro-organismen, maar een kleine kans op infectie blijft. Uw arts of verpleegkundige zal u controleren op tekenen en symptomen van infecties en u een behandeling geven indien nodig.

Na behandeling met Ebvallo mag u geen bloed, organen, weefsels of cellen doneren.

Andere geneesmiddelen en Ebvallo

Vertel uw arts of verpleegkundige als u andere geneesmiddelen gebruikt, kort geleden heeft gebruikt of dat de mogelijkheid bestaat dat u binnenkort anderen geneesmiddelen gaat gebruiken.

Vertel uw arts of verpleegkundige voordat u Ebvallo krijgt toegediend als u geneesmiddelen gebruikt zoals chemotherapie of corticosteroïden. Als u chemotherapie gebruikt, kan dit geneesmiddel de werking van Ebvallo beïnvloeden. Als u corticosteroïden gebruikt, moet uw arts de dosis corticosteroïden verminderen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Als u zwanger bent, denkt zwanger te zijn of zwanger wilt worden of borstvoeding geeft, vraag dan uw arts om advies voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend. Dit is omdat de effecten van dit geneesmiddel bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven niet bekend zijn, en het schadelijk kan zijn voor uw ongeboren baby of uw kind dat borstvoeding krijgt. Ebvallo wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger zouden kunnen worden en geen anticonceptie gebruiken.

- Als u zwanger bent of denkt zwanger te zijn nadat u een behandeling met Ebvallo bent gestart, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.
- Bespreek de noodzaak van anticonceptie met uw arts.
- Vertel uw arts als u borstvoeding geeft of van plan bent dat te gaan doen. Uw arts zal u dan helpen beslissen of u moet stoppen met het geven van borstvoeding, of met het innemen van Ebvallo, rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor de baby en het voordeel van Ebvallo voor de moeder.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Ebvallo heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Als u veranderingen in uw denken of uw alertheid ervaart nadat u met dit geneesmiddel bent behandeld, bestuur dan geen voertuigen of bedien geen machines en raadpleeg onmiddellijk uw arts.

Ebvallo bevat natrium en dimethylsulfoxide (DMSO)

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, d.w.z. is in wezen 'natriumvrij'.

Dit geneesmiddel bevat 100 mg DMSO per ml. Zie rubriek 2 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Ebvallo zal u steeds worden toegediend door een arts of verpleegkundige in een behandelcentrum.

Uw arts of verpleegkundige zal u Ebvallo toedienen door injectie in een ader. Dit duurt gewoonlijk 5 tot 10 minuten voor elke injectie.

Elke behandelingscyclus bestaat uit 35 dagen. U krijgt 1 injectie per week gedurende 3 weken, gevolgd door ongeveer 2 weken observatie om te zien of u meer dan één cyclus nodig heeft. Uw arts zal beslissen hoeveel cycli u zal krijgen op basis van hoe uw ziekte reageert op Ebvallo.

Voordat u Ebvallo krijgt toegediend

Uw arts of verpleegkundige zal uw vitale functies vóór elke injectie controleren.

Nadat u Ebvallo heeft gekregen

Uw arts of verpleegkundige zal uw vitale functies, waaronder uw bloeddruk, controleren gedurende ongeveer 1 uur na de injectie.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Verwittig onmiddellijk uw arts als u een van de volgende bijwerkingen krijgt nadat u Ebvallo heeft gekregen:

- 'Tumor flare'-reactie met symptomen zoals kortademigheid, veranderingen in uw denken of alertheid, pijn op de plaats van de tumor, gevoelige gezwollen lymfeklieren op de plaats van de tumor, lichte koorts
- Graft-versus-hostziekte (GvHD) met symptomen zoals huiduitslag, abnormale leverenzymen in het bloed, gele verkleuring van de huid, misselijkheid, braken, diarree en bloederige ontlasting

Andere mogelijke bijwerkingen

Zeer vaak (kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Koorts
- Diarree
- Vermoeidheid
- Zich ziek voelen (misselijkheid)
- Laag gehalte aan rode bloedcellen (bloedarmoede)
- Verminderde eetlust
- Verlaagde natriumspiegels in het bloed
- Buikpijn of ongemak in de buik
- Verlaagd aantal witte bloedcellen (inclusief neutrofielen)
- Verhoogde leverenzymen in het bloed
- Verstopping (obstipatie)
- Verhoogde spiegels van het enzym alkalische fosfatase in het bloed
- Verlaagd zuurstofgehalte
- Uitdroging
- Lage bloeddruk
- Verstopte neus
- Huiduitslag die rood, met bultjes of gevuld met pus kan zijn

Vaak (kunnen voorkomen bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Duizeligheid
- Hoofdpijn
- Verlaagde spiegels van magnesium, kalium of calcium in het bloed
- Jeuk
- Koude rillingen
- Verlaagd aantal witte bloedcellen (lymfocyten)
- Verlaagd aantal witte bloedcellen (neutrofielen) met koorts
- Spierzwakte
- Gewrichtspijn, -zwellen en -stijfheid
- Verhoogde spiegels van creatinine in het bloed
- Piepende ademhaling
- Verwardheid en desoriëntatie
- Rugpijn
- Spierpijn
- Neus- en keelinfectie
- Pijn op de borst
- Verhoogde spiegels van lactaatdehydrogenase in het bloed
- Ontsteking van de dikke darm
- Pijn
- Verlaagd aantal bloedplaatjes in het bloed
- Opgeblazen gevoel
- Delirium
- Verlaagd bewustzijn
- Opvliegers
- Ontsteking van de longen
- Slaperigheid
- Snelle hartslag
- Pijn in de tumor
- Verlaagde spiegels van fibrinogeen in het bloed (een eiwit dat betrokken is bij de bloedstolling)
- Winderigheid
- Zwellen
- Huidzweer

- Blauwe huidskleur door laag zuurstofgehalte
- Moeilijke of pijnlijke stoelgang
- Algemene verslechtering van de lichamelijke gezondheid
- Gevoelloosheid, tintelingen of branderig gevoel in handen of voeten
- Bloeding in de longen
- Huidverkleuring
- Huidinfectie
- Destructie van weke delen
- Aanhoudende hoest

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Uw arts, apotheker of verpleegkundige is verantwoordelijk voor het bewaren van dit geneesmiddel en het correct afvoeren van ongebruikt product. De volgende informatie is bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. De uiterste houdbaarheidsdatum staat op het batchinformatieblad en de doos.

Bewaar Ebvallo ingevroren in de dampfase van vloeibare stikstof bij -150°C of lager tot het ontdooit wordt voor gebruik.

Het geneesmiddel moet binnen 1 uur na het begin van het ontdooien worden ontdooit en verdund. De toediening moet binnen 3 uur na het begin van het ontdooien zijn voltooid.

Na het ontdooien en verdunnen bewaren tussen 15°C en 25°C. Bescherm het product tegen licht. Niet opnieuw invriezen. Niet bestralen.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Ebvallo bevat tabelecleucel in een concentratie van ongeveer $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ cellen/ml.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit middel zijn: dimethylsulfoxide, humaan serumalbumine, fosfaat-gebufferde zoutoplossing. Zie rubriek 2 'Ebvallo bevat natrium en dimethylsulfoxide (DMSO)'.

Hoe ziet Ebvallo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ebvallo is een doorschijnende, kleurloze tot lichtgele celdispersie voor injectie.

Ebvallo wordt geleverd in individuele patiëntverpakkingen met 1 flacon tot 6 flacons afhankelijk van de vereiste patiëntspecifieke dosis. Elke injectieflacon bevat 1 ml van dit geneesmiddel.

Houder van de vergunning voor het in de handel

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Les Cauquillous

81500 Laval

Frankrijk

Fabrikant
PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
Parc industriel de la Chartreuse
81100 Castres
Frankrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke voorwaarden waren. Het was tijdens de registratie niet mogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar mogelijke nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Het is belangrijk dat u de volledige inhoud van deze procedure leest voordat u Ebvallo toedient.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

- Dit geneesmiddel bevat menselijke bloedcellen. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Ebvallo hanteren, moeten passende voorzorgsmaatregelen nemen (dragen van handschoenen en bril) om mogelijke overdracht van besmettelijke ziekten te vermijden.

Vorbereitung voorafgaand aan de toediening

- De identiteit van de patiënt moet overeenkomen met de identificatiegegevens van de patiënt (PFPIN [Pierre Fabre Patiënt Identificatie Nummer] en de patiënt-ID in het centrum) op het bijbehorende batchinformatieblad en de doos van Ebvallo. De overeenkomst tussen product en patiënt moet worden gecontroleerd door de informatie op het batchinformatieblad te vergelijken met 1) de doos (overeenkomst tussen PFPIN en FDP [Finished Drug Product]-nummer) en met 2) het etiket op de injectieflacon (overeenkomst tussen batchnummer en donor-ID). Ebvallo niet bereiden of toedienen als de identiteit van de patiënt of de overeenkomst tussen het product en de patiënt niet kan worden bevestigd. Vóór het ontgooien ervoor zorgen dat de vereiste dosisberekeningen zijn uitgevoerd, dat alle benodigde materialen voor bereiding van de dosis beschikbaar zijn en dat de patiënt ter plaatse is en klinisch is geëvalueerd.

Dosisberekeningen

- Zie het begeleidende batchinformatieblad en de doos voor informatie over de concentratie van cellen per injectieflacon.
- NB: De concentratie van levensvatbare T-cellen op het batchinformatieblad en de doos is de werkelijke concentratie van elke injectieflacon. Deze kan afwijken van de nominale concentratie vermeld op het etiket van de injectieflacon, die niet mag worden gebruikt voor de berekeningen voor bereiding van de dosis. Elke flacon bevat ten minste 1 ml afleverbaar volume.

Het verdunningsmiddel bereiden

- Selecteer het geschikte volume verdunningsmiddel (30ml voor een patiënt met een gewicht ≤ 40 kg; 50 ml voor een patiënt met een gewicht > 40 kg).
- Trek het geselecteerde volume verdunningsmiddel met een aseptische techniek op in de doseerspuit.

Ontdooien

- Het ontdooiproces van Ebvallo kan beginnen nadat de patiënt ter plaatse is en klinisch is geëvalueerd.
- Haal de doos uit de dampfase van vloeibare stikstof bij $\leq -150^{\circ}\text{C}$.
- (Een) ingevroren flacon(s) van Ebvallo moet(en) tijdens het ontdooien in een steriele zak worden geplaatst ter bescherming tegen besmetting en rechtop worden ontdooid in een waterbad van 37°C of een droge ontdooikamer.
- Noteer de starttijd van ontdooien. Terwijl het geneesmiddel ontdooit, keer de injectieflacon(s) met het product voorzichtig om totdat het product volledig ontdooid is volgens visuele inspectie (ongeveer 2,5 tot 15 minuten). Zodra het product ontdooid is, moet het onmiddellijk uit het ontdooiapparaat worden gehaald.
- De dosisbereiding moet voltooid zijn binnen 1 uur na de start van het ontdooien.
- Ontdooid of bereid product mag niet opnieuw worden ingevroren. Niet bestralen.

Verdunning en bereiding van de dosis

- Keer de injectieflacon(s) voorzichtig om totdat de celdispersie gemengd is.
- Trek het benodigde volume celdispersie uit de verstrekte injectieflacon(s) met het product met een aseptische techniek op in de optrekspuit met behulp van een 18-gauge naald zonder filter.
- Breng de celdispersie met een aseptische techniek over van de optrekspuit naar de doseerspuit (eerder gevuld met verdunningsmiddel). Zorg ervoor dat de volledige inhoud uit de optrekspuit wordt overgebracht.
- Inspecteer de verdunde oplossing van Ebvallo in de doseerspuit: de celdispersie moet eruitzien als een doorzichtige, licht wazige oplossing. Als er zichtbare klontjes verschijnen, blijf de oplossing voorzichtig mengen. Kleine klontjes celmateriaal moeten dispergeren door voorzichtig handmatig te mengen.
- Houd Ebvallo tussen 15°C en 25°C tijdens de bereiding en toediening van de dosis. De dosisbereiding moet voltooid zijn binnen 1 uur na de start van het ontdooien. De toediening moet voltooid zijn binnen de 3 uur na de start van het ontdooien.

Toediening

- Dien Ebvallo als een enkele dosis intraveneus toe na verdunning.
- Sluit de spuit met de uiteindelijke oplossing van het geneesmiddel aan op de intraveneuze katheter van de patiënt en injecteer over een periode van 5 tot 10 minuten.
- Zodra Ebvallo volledig is toegediend vanuit de spuit, spoel de intraveneuze-lijn met ≥ 10 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Maatregelen in geval van accidentele blootstelling

- In geval van accidentele blootstelling moeten de lokale richtlijnen voor het hanteren van materiaal van menselijke oorsprong worden gevolgd, die kunnen bestaan uit het wassen van de verontreinigde huid en het verwijderen van verontreinigde kleding. Werkoppervlakken en materialen die mogelijk in aanraking zijn geweest met Ebvallo moeten met een geschikt desinfectiemiddel worden ontsmet.

Te nemen voorzorgsmaatregelen voor de verwijdering van het geneesmiddel

- Ongebruikt geneesmiddel en al het materiaal dat in aanraking is gekomen met Ebvallo (vast en vloeibaar afval) moeten worden gehanteerd en afgevoerd als mogelijk besmettelijk afval in

overeenstemming met de lokale richtlijnen voor het hanteren van materiaal van menselijke oorsprong.