

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ lebensfähige T-Zellen/ml Injektionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

2.1 Allgemeine Beschreibung

Ebvallo (Tabelecleucel) ist eine allogene, für das Epstein-Barr-Virus (EBV) spezifische T-Zell-Immuntherapie, welche auf EBV-positive (EBV^+) Zellen abzielt und diese unter HLA-(Humanes-Leukozyten-Antigen-)Restriktion eliminiert. Tabelecleucel wird aus T-Zellen hergestellt, die von geeigneten menschlichen Spendern gewonnen werden. Jede Charge von Ebvallo wird auf Spezifität der Lyse von EBV^+ -Zielzellen, T-Zell-HLA-Restriktion der spezifischen Lyse und niedrige Alloreaktivität getestet. Eine Ebvallo-Charge wird für jeden Patienten aus dem vorhandenen Produktbestand auf Grundlage einer geeigneten HLA-Restriktion ausgewählt.

2.2 Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Durchstechflasche enthält 1 ml entnehmbares Volumen an Ebvallo in einer Konzentration von $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ lebensfähigen T-Zellen/ml Injektionsdispersion. Das Chargeninformationsblatt zu Ebvallo enthält quantitative Informationen zur tatsächlichen Konzentration, zum HLA-Profil und zur Dosisberechnung für das Arzneimittel. Das Chargeninformationsblatt liegt dem Transportbehältnis von Ebvallo bei.

Die Gesamtzahl der Durchstechflaschen in jedem Umkarton (zwischen 1 Durchstechflasche und 6 Durchstechflaschen) entspricht dem Dosierungsbedarf für jeden einzelnen Patienten, abhängig vom Körpergewicht des Patienten (siehe Abschnitte 4.2 und 6.5).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Dimethylsulfoxid (DMSO) pro ml.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionsdispersion.

Eine durchscheinende, farblose bis leicht gelbliche Zelldispersion.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ebvallo wird angewendet als Monotherapie für die Behandlung erwachsener und pädiatrischer Patienten ab 2 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer Epstein-Barr-Virus positiver Posttransplantations-lymphoproliferativer Erkrankung (EBV^+ PTLN), die mindestens eine vorherige Behandlung erhalten haben. Bei Patienten mit solider Organtransplantation umfasst die vorherige Therapie eine Chemotherapie, es sei denn, eine Chemotherapie wird als ungeeignet erachtet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ebvallo sollte unter Aufsicht eines in der Krebsbehandlung erfahrenen Arztes in einem kontrollierten Umfeld verabreicht werden, in dem angemessene Einrichtungen für die Behandlung von Nebenwirkungen, einschließlich solcher, die Sofortmaßnahmen erfordern, zur Verfügung stehen.

Dosierung

Die Behandlung besteht aus mehreren Dosen zur Injektion, die eine Dispersion lebensfähiger T-Zellen in einer oder mehreren Durchstechflaschen enthalten.

Die empfohlene Dosis Ebvallo enthält 2×10^6 lebensfähige T-Zellen je Kilogramm (kg) Körpergewicht des Patienten.

Berechnung der Dosis

Patientengewicht (kg) \times Zieldosis (2×10^6 lebensfähige T-Zellen/kg) =
Zu verabreichende lebensfähige T-Zellen
Zu verabreichende lebensfähige T-Zellen \div tatsächliche Konzentration (lebensfähiger T-Zellen/ml)* = erforderliches Volumen der aufgetauten Zelldispersion (ml)**

*Die Angaben zur tatsächlichen Zellkonzentration pro Durchstechflasche sind dem beiliegenden Chargeninformationsblatt und dem Umkarton zu entnehmen.

**Volumen der aufgetauten Zelldispersion erfordert eine Verdünnung, siehe Abschnitt 6.6.

Hinweis: Die Konzentration der lebensfähigen T-Zellen auf dem Chargeninformationsblatt und dem Umkarton ist die tatsächliche Konzentration der einzelnen Durchstechflaschen. Diese kann sich von der auf dem Etikett der Durchstechflasche angegebenen Nennkonzentration unterscheiden, die nicht für die Berechnung der Dosis verwendet werden sollte. Jede Durchstechflasche enthält 1 ml des abzugebenden Volumens.

Das Arzneimittel wird über mehrere 35-tägige Zyklen verabreicht, in denen die Patienten Ebvallo an den Tagen 1, 8 und 15 erhalten, gefolgt von einer Beobachtung bis Tag 35. Etwa an Tag 28 wird das Ansprechen beurteilt.

Die Anzahl der zu verabreichenden Zyklen des Arzneimittels hängt vom Ansprechen auf die Therapie ab (siehe Tabelle 1). Wird keine komplette- oder partielle Remission erzielt, können die Patienten auf eine Ebvallo-Charge mit anderer HLA-Restriktion (bis zu 4 verschiedene Restriktionen) umgestellt werden, die aus dem vorhandenen Produktbestand ausgewählt wird.

Tabelle 1: Behandlungsalgorithmus

Beobachtetes Ansprechen ^a	Maßnahme
Komplette Remission	Einen weiteren Zyklus Ebvallo mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn ein Patient 2 konsekutive komplette Remissionen (maximales Ansprechen) erreicht, wird keine weitere Therapie mit Ebvallo empfohlen.
Partielle Remission	Einen weiteren Zyklus Ebvallo mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn ein Patient 3 konsekutive partielle Remissionen (maximales Ansprechen) erreicht, wird keine weitere Therapie mit Ebvallo empfohlen.
Stabile Erkrankung	Einen weiteren Zyklus Ebvallo mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn der nachfolgende Zyklus zum zweiten Mal zu einer stabilen Erkrankung führt, Ebvallo mit einer anderen HLA-Restriktion verabreichen.

Krankheitsprogression	Einen weiteren Zyklus Ebvallo mit einer anderen HLA-Restriktion verabreichen.
Unbestimmtes Ansprechen	Einen weiteren Zyklus Ebvallo mit der gleichen HLA-Restriktion verabreichen. Wenn der nachfolgende Zyklus zu einem zweiten unbestimmten Ansprechen führt, verabreichen Sie Ebvallo mit einer anderen HLA-Restriktion.

^a Ein vollständiges Ansprechen am Ende eines Zyklus, gefolgt von einem teilweisen Ansprechen oder einem sonstigen Ansprechen in einem der nachfolgenden Zyklen, gilt als Krankheitsprogression.

Überwachung

Es wird empfohlen, die Vitalparameter unmittelbar vor jeder Ebvallo-Injektion, innerhalb von 10 Minuten nach Abschluss der Injektion und 1 Stunde nach Beginn der Injektion zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Versäumte Dosis

Wenn ein Patient eine Dosis versäumt, sollte die versäumte Dosis so bald wie möglich nachgeholt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1). Ebvallo sollte bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung und die Anwendung bei Kindern ab 2 Jahren entsprechen denen bei erwachsenen Patienten.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ebvallo bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Ebvallo ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Verabreichung

- Verabreichen Sie Ebvallo nach Verdünnung als Einzeldosis intravenös.
- Schließen Sie die Fertigspritze des Arzneimittels an den intravenösen Katheter des Patienten an und injizieren Sie über 5 bis 10 Minuten.
- Sobald Ebvallo vollständig aus der Spritze entnommen wurde, spülen Sie die intravenöse Infusionsleitung mit ≥ 10 ml Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Lösung zur Injektion.

Ausführliche Hinweise zur Zubereitung, versehentlichen Exposition und Entsorgung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Es sind die Anforderungen an die Rückverfolgbarkeit von zellbasierten Arzneimitteln für neuartige Therapien einzuhalten. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels, die Chargenbezeichnung sowie der Name des behandelten Patienten für den Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Produkts gespeichert werden.

Aufflackern der Tumorerkrankung (Tumor-Flare-Reaktion, TFR)

Unter der Anwendung von Ebvallo kam es zu Reaktionen im Sinne einer TFR. Diese traten im Allgemeinen in den ersten Tagen nach der Behandlung auf. Eine TFR ist eine akute entzündliche Reaktion am Ort des Tumors/der Tumoren, die mit einer plötzlichen und schmerzhaften Größenzunahme des Tumors oder befallener Lymphknoten einhergehen kann. Eine TFR kann wie eine Krankheitsprogression aussehen.

Bei Patienten, die vor der Behandlung eine hohe Tumorlast haben, besteht das Risiko für eine schwere TFR. Abhängig von der Lokalisation des Tumors oder der Lymphadenopathie können durch die raumfordernde Wirkung, Komplikationen (z. B. Atembeschwerden und kognitive Störungen) wie eine Kompression/ Obstruktion angrenzender anatomischer Strukturen auftreten. Bei Patienten, bei denen angesichts der Tumorlokalisierung potenziell Komplikationen auftreten könnten, können vor Gabe von Ebvallo Analgetika, nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) oder eine lokale Bestrahlung in Betracht gezogen werden. Die Patienten sind insbesondere während des ersten Zyklus engmaschig auf Anzeichen und Symptome eines TFR zu überwachen (siehe Abschnitt 4.8).

Graft-versus-Host-Erkrankung (GvHD)

Nach der Behandlung mit Ebvallo wurde über eine GvHD berichtet. Dies könnte eher mit der Verringerung oder dem Absetzen von immunsuppressiven Therapien zur Behandlung von PTLD zusammenhängen als mit einer direkten Wirkung von Ebvallo. Der Nutzen der Behandlung mit Ebvallo sollte gegen das Risiko einer möglichen GvHD abgewogen werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer GvHD, wie Hautausschlag, abnormer Anstieg der Leberenzyme im Blut, Gelbsucht, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und blutiger Stuhl, überwacht werden.

Abstoßung von Organtransplantaten

Nach der Behandlung mit Ebvallo wurde über Abstoßungsreaktionen bei Transplantationen von soliden Organen berichtet. Die Behandlung mit Ebvallo kann das Risiko einer Abstoßung bei Empfängern von soliden Organtransplantaten erhöhen. Dies könnte eher mit der Verringerung oder dem Absetzen von immunsuppressiven Therapien zur Behandlung von PTLD zusammenhängen als mit einer direkten Wirkung von Ebvallo. Der Nutzen der Behandlung mit Ebvallo sollte gegen das Risiko einer möglichen Abstoßung eines soliden Organtransplantats vor Beginn der Behandlung abgewogen werden. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Abstoßung eines Organtransplantats überwacht werden.

Abstoßung von Knochenmarkstransplantaten

Es besteht ein potenzielles Risiko einer Knochenmarkstransplantatabstoßung aufgrund humoraler oder zellvermittelter Immunreaktionen. In klinischen Studien wurde kein Fall von Knochenmarkstransplantatabstoßung berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Knochenmarkstransplantatabstoßung überwacht werden.

Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS)

Nach der Behandlung mit Ebvallo wurde über ein CRS berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome eines CRS wie Pyrexie, Schüttelfrost, Hypotonie und Hypoxie überwacht werden. Die Diagnose eines CRS erfordert den Ausschluss anderer Ursachen einer systemischen Entzündungsreaktion, einschließlich einer Infektion. Die Behandlung des CRS sollte im Ermessen des Arztes liegen und sich nach dem klinischen Bild des Patienten richten.

Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS)

ICANS wurde nach der Behandlung mit Ebvallo berichtet. Die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von ICANS, wie z. B. Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Hirnödeme, überwacht werden. Die Diagnose von ICANS erfordert den Ausschluss alternativer Ursachen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Nach Injektion von Ebvallo wurde über infusionsbedingte Reaktionen, wie Pyrexie und nicht-kardiale Brustschmerzen, berichtet. Die Patienten sollten mindestens 1 Stunde lang nach der Behandlung auf Anzeichen und Symptome infusionsbedingter Reaktionen überwacht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Wegen des Gehalts an Dimethylsulfoxid (DMSO) in Ebvallo können schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, auftreten.

Übertragung von Infektionserregern

Ebvallo wird aus Blutzellen menschlicher Spender gewonnen. Die Spender werden auf relevante übertragbare Krankheitserreger und Erkrankungen wie HBV, HCV und HIV untersucht und wurden negativ getestet. Auch wenn die Tabelecleucel-Chargen auf Sterilität, Mykoplasmen und kontaminierende Erreger/Substanzen getestet werden, besteht ein Risiko für die Übertragung von Infektionserregern.

Einige Tabelecleucel-Chargen werden mit Zellen von Spendern hergestellt, die positiv für das Cytomegalie-Virus (CMV) sind. Alle Chargen werden getestet, um sicherzustellen, dass keine kontaminierenden Substanzen/Erreger, einschließlich CMV, nachweisbar sind. Während der klinischen Entwicklung wurde von CMV-positiven Spendern gewonnenes Tabelecleucel an CMV-negative Patienten verabreicht, wenn keine geeignete Charge von einem CMV-seronegativen Spender zur Verfügung stand. Es wurde kein Fall von Serokonversion in dieser Untergruppe beobachtet.

Daher muss das medizinische Fachpersonal, das Ebvallo verabreicht hat, die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwachen und falls erforderlich angemessen behandeln.

Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspenden

Patienten, die mit Ebvallo behandelt wurden, dürfen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen zur Transplantation spenden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten zu älteren Patienten vor. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten besteht bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die zu einem Krankenhausaufenthalt/verlängerten Krankenhausaufenthalt, psychiatrischen Störungen, Gefäßstörungen sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen führen können. Ebvallo sollte bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zu Wechselwirkungen durchgeführt.

Immunsuppressive und zytotoxische Therapien

Bestimmte gleichzeitig oder wenig zuvor verabreichte Arzneimittel wie beispielsweise eine Chemotherapie (systemisch oder intrathekal), Anti-T-Zell-Antikörper-basierte Therapien, extrakorporale Photopherese oder Brentuximab-Vedotin können potenziell die Wirksamkeit von Ebvallo beeinträchtigen. Wenn Ebvallo nach diesen Substanzen verabreicht wird, sollte vor der Gabe von Ebvallo eine ausreichende Auswaschphase eingehalten werden.

Bei Patienten, die eine Kortikosteroid-Langzeittherapie erhalten, sollte die Dosis dieser Arzneimittel so weit wie klinisch sicher und angemessen reduziert werden. Es wird empfohlen, nicht mehr als 1 mg/kg pro Tag an Prednison oder Prednison-Äquivalent zu geben. Ebvallo wurde nicht bei Patienten untersucht, die Kortikosteroid-Dosen von mehr als 1 mg/kg pro Tag an Prednison oder Prednison-Äquivalent erhalten.

In klinischen Studien erhielten Patienten Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus und andere immunsuppressive Therapien in der niedrigsten Dosis, die als klinisch sicher und angemessen gilt.

Anti-CD20-Antikörper

Da *In-vitro*-Untersuchungen zeigten, dass auf Tabelecleucel kein CD20 exprimiert wird, ist nicht zu erwarten, dass eine Behandlung mit Anti-CD20-Antikörpern die Wirksamkeit von Tabelecleucel beeinflussen wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Tabelecleucel bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zu Tabelecleucel in Bezug auf eine Reproduktions- und Entwicklungstoxizität durchgeführt. Es ist nicht bekannt, ob Tabelecleucel auf den Fetus übertragen werden kann oder den Fetus schädigen kann, wenn es einer Schwangeren verabreicht wird. Die Anwendung von Ebvallo in der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Schwangere Frauen sind über das potenzielle Risiko für den Fetus aufzuklären.

Für eine Empfehlung bezüglich der Dauer einer Kontrazeption nach Behandlung mit Ebvallo liegen keine ausreichenden Expositionsdaten vor.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Tabelecleucel in die Muttermilch übergeht. Eine Gefährdung der Neugeborenen/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden. Stillende Frauen sind über das potenzielle Risiko für den gestillten Säugling aufzuklären. Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Tabelecleucel-Therapie unterbrochen/abgesetzt werden soll, wobei der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen sind.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Tabelecleucel auf die Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ebvallo hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, z.B. Schwindelgefühl, Müdigkeit (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Pyrexie (31,1 %), Diarrhoe (26,2 %), Fatigue (23,3 %), Übelkeit (18,4 %), Anämie (16,5 %), verminderter Appetit (15,5 %), Hyponatriämie (15,5 %), Bauchschmerzen (14,6 %), verminderte Neutrophilenzahl (14,6 %), verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen (14,6%), erhöhte Aspartat-Aminotransferase (13,6%), Verstopfung (12,6%), erhöhte Alanin-Aminotransferase (11,7%), erhöhte alkalische Phosphatase im Blut (11,7%), Hypoxie (11,7%), Dehydratation (10,7%), Hypotonie (10,7%), verstopfte Nase (10,7%) und Hautausschlag (10,7%). Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen waren Tumor-Flare-Reaktionen (1 %) und die Graft-versus-Host-Krankheit (4,9 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheitsdatenbank enthält die Daten von 340 Patienten (EBV+ PTLD und andere EBV-assoziierte Krankheiten) aus klinischen Studien, einem Expanded-Access- sowie Arzneimittel-Härtefallprogramm. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde bei 103 Patienten aus der ALLELE-Studie und der Studie EBV-CTL-201 berechnet, für die alle Ereignisse (schwerwiegende und nicht schwerwiegende) erfasst wurden. In den übrigen Studien des klinischen Entwicklungsprogramms wurden nur schwerwiegende Ereignisse erfasst.

Tabelle 2 enthält die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien gemeldet wurden. Diese Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit angegeben. Die Häufigkeitskategorien sind definiert als: Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Sehr selten ($< 1/10\ 000$).

Tabelle 2: Unter Ebvallo identifizierte Nebenwirkungen

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege Infektion der Haut	Häufig Häufig
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Tumorschmerzen Aufflackern der Tumorerkrankung	Häufig Häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie Febrile Neutropenie	Sehr häufig Häufig
Erkrankungen des Immunsystems	Graft-versus-host Erkrankung ^a	Häufig

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	verminderter Appetit Hyponatriämie Dehydration Hypomagnesiämie Hypokaliämie Hypokalzämie	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrtheit Delirium Desorientierung	Häufig Häufig Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Kopfschmerzen Depressive Verstimmung Somnolenz Periphere sensorische Neuropathie	Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig
Herzerkrankungen	Tachykardie	Häufig
Gefäßerkrankungen	Hypotonie Hitzewallung Zyanose	Sehr häufig Häufig Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Hypoxie Verstopfte Nase Keuchen Pneumonie Hustensyndrom der oberen Atemwege Pulmonale Blutung	Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe Übelkeit Bauchschmerzen ^b Verstopfung Kolitis Abdominale Distension Flatulenz Dyschezie	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag ^c Pruritus Hautgeschwür Hypopigmentierung der Haut	Sehr häufig Häufig Häufig Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskelschwäche Arthralgie Rückenschmerzen Myalgie Arthritis Steifheit der Gelenke Weichteilnekrose	Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie Fatigue Schüttelfrost Schmerzen in der Brust ^d Schmerzen Lokalisierte Ödeme Allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustands	Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig

Systemorganklasse (SOC)	Nebenwirkung	Häufigkeit
Untersuchungen	Verringerte Neutrophilenzahl Verminderte Anzahl der weißen Blutkörperchen Aspartat-Aminotransferase erhöht Alanin-Aminotransferase erhöht Alkalische Phosphatase im Blut erhöht Verminderte Lymphozytenzahl Kreatinin im Blut erhöht Laktatdehydrogenase im Blut erhöht Verminderte Thrombozytenzahl Blutfibrinogen vermindert	Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Sehr häufig Häufig Häufig Häufig Häufig Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Postoperative Ödeme	Häufig

^a Graft-versus-host Erkrankung (GvHD) einschließlich GvHD im Magen-Darm-Trakt, GvHD in der Leber, makulo-papulöser Ausschlag (GvHD der Haut)

^b Bauchschmerzen einschließlich Bauchschmerzen, abdominale Beschwerden, Unterleibsschmerzen

^c Hautausschlag einschließlich erythematöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag, pustulöser Ausschlag

^d Brustschmerzen umfassen muskuloskelettale Brustschmerzen, nicht kardiale Brustschmerzen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Tumor-Flare-Reaktion

Bei 1 Patient (1%) wurde eine Tumor-Flare-Reaktion gemeldet. Es handelte sich um ein Ereignis des Grades 3, von dem sich der Patient erholte. Sie trat am Tag der Verabreichung auf und dauerte 60 Tage.

Graft-versus-Host-Krankheit

Eine GvHD wurde bei 5 (4,9%) Patienten festgestellt. Zwei (40%) Patienten hatten Grad 1, 1 Patient (20%) hatte Grad 2, 1 Patient (20%) hatte Grad 3 und 1 (20%) Patient hatte Grad 4 GvHD. Es wurden keine tödlichen Ereignisse gemeldet. Vier (80%) Patienten erholten sich von der GvHD. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der GvHD betrug 42 Tage (Bereich: 8 bis 44 Tage). Die mediane Dauer betrug 35 Tage (Spanne: 7 bis 133 Tage).

Immunogenität

Ebvallo besitzt Potential zur Immunogenität. Derzeit gibt es keine Informationen, die darauf hindeuten, dass eine mögliche Immunogenität gegenüber Ebvallo die Sicherheit oder Wirksamkeit beeinträchtigt.

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Daten bei pädiatrischen Patienten vor (siehe Abschnitt 5.1). Acht Patienten waren ≥ 2 bis < 6 Jahre alt, 16 Patienten waren ≥ 6 bis < 12 Jahre alt, 17 Patienten waren ≥ 12 bis < 18 Jahre alt. Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Kindern waren denen bei Erwachsenen vergleichbar. Die Nebenwirkungen erhöhte Alanin-Aminotransferase, erhöhte Aspartat-Aminotransferase und Osteomyelitis wurden nur bei pädiatrischen Patienten als schwerwiegend gemeldet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Daten zu Überdosierungen von Ebvallo vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: **noch nicht zugewiesen**, ATC-Code: **noch nicht zugewiesen**

Wirkmechanismus

Ebvallo ist eine allogene, EBV-spezifische T-Zell-Immuntherapie, die auf EBV-infizierte Zellen abzielt und diese unter HLA-Restriktion eliminiert. Ebvallo hat einen Wirkmechanismus, der demjenigen der endogenen zirkulierenden T-Zellen der Spender, von denen das Arzneimittel stammt, entspricht. Der T-Zell-Rezeptor jeder klonalen Population in Ebvallo erkennt auf der Oberfläche von Zielzellen ein EBV-Peptid im Komplex mit einem spezifischen HLA-Molekül (das die Restriktion vermittelnde HLA-Allel) und erlaubt Ebvallo, seine zytotoxische Aktivität gegen die EBV-infizierten Zellen auszuüben.

Pharmakodynamische Wirkungen

In mehreren klinischen Studien veränderten sich die systemischen Zytokinspiegel von IL-1 β , IL-2, IL-6 und TNF α nach der Verabreichung von Ebvallo nicht signifikant gegenüber dem Ausgangswert.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

ALLELE ist eine laufende multizentrische, unverblindete, einarmige Phase-III-Studie mit 43 erwachsenen und pädiatrischen Patienten, nach Transplantation hämatopoetischer Zellen (HCT) oder eines soliden Organs (SOT) und bei denen eine vorherige Therapie keinen Erfolg gehabt hatte. Die Patienten wurden auf der Grundlage des Transplantationstyps und des Versagens der vorangegangenen Therapie für EBV+ PTLD in vorab festgelegte Kohorten eingeteilt. Die SOT-Kohorte (29 Patienten) bestand aus SOT-Patienten, bei denen eine Rituximab-Monotherapie versagt hatte (13 Patienten), und SOT-Patienten, bei denen Rituximab plus Chemotherapie versagt hatte (SOT-R+C, 16 Patienten). Die HCT-Kohorte (14 Patienten) bestand aus HCT-Patienten, bei denen Rituximab versagt hatte.

Geeignete Patienten hatten eine vorherige HCT oder SOT (Niere, Leber, Herz, Lunge, Pankreas, Dünndarm oder irgendeine Kombination), eine durch Biopsie nachgewiesene Diagnose eines EBV⁺ PTLD mit radiologisch messbarer Erkrankung und Therapieversagen von Rituximab als Monotherapie oder Rituximab in Kombination mit einer gleichzeitig oder sequenziell verabreichten Chemotherapie als Behandlung des EBV⁺ PTLD. Die am häufigsten verabreichte Chemotherapiekombination war Cyclophosphamid, Doxorubicinhydrochlorid, Vincristinsulfat und Prednison. Patienten mit einer Graft-versus-host Erkrankung (GvHD) des Grades ≥ 2 , einer aktiven PTLD des zentralen Nervensystems (ZNS), einem Burkitt-Lymphom, einem klassischen Hodgkin-Lymphom oder einem T-Zell-Lymphom wurden ausgeschlossen. Die Patienten erhielten bis 30 Tage nach der letzten Ebvallo-Dosis eine standardmäßige antivirale Prophylaxe. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die demographischen und anderen Baseline-Merkmale der SOT R+C- und HCT-indizierten Kohorten.

Tabelle 3: Übersicht über demographische und Baseline-Merkmale in der ALLELE-Studie der SOT R+C- und HCT-indizierten Kohorten.

	Ebvallo SOT EBV⁺ PTLD^{a,b}	Ebvallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Nach Rituximab und Chemotherapie (N = 16)	Nach Rituximab (N = 14)
Alter		
Median, Jahre (Min, Max)	39,2 (16,7, 81,5)	51,9 (3,2, 73,2)
Männlich, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
ECOG-Score (Alter ≥ 16)^c		
Patienten in der Altersgruppe	16	13
ECOG <2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥2	6 (37,5)	3 (23,1)
Fehlend	1 (6,3)	0
Lansky-Score (Alter < 16)^c		
Patienten in der Altersgruppe	0	1
Lansky <60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
Erhöhte LDH (Alter ≥ 16), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
PTLD-adaptierter prognostischer Index^d (Alter ≥ 16), n (%)		
Niedriges Risiko	1 (6,3)	1 (7,7)
Intermediäres Risiko	6 (37,5)	6 (46,2)
Hohes Risiko	8 (50,0)	6 (46,2)
Nicht bekannt	1 (6,3)	0
PTLD-Morphologie/Histologie, n (%)		
DLBCL	10 (62,5)	10 (71,4)
Andere ^e	4 (25,0)	3 (21,4)
Plasmoblastisches Lymphom	2 (12,5)	1 (7,1)
Extranodale Erkrankung	13 (81,3)	9 (64,3)
Vorherige Therapien		
Mediane Anzahl von vorherigen systemischen Therapien (Min, Max)	2.0 (1, 5)	1.0 (1, 4)
Rituximab-Monotherapie, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Rituximab-Monotherapie als erste Behandlungslinie, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Chemotherapie-haltiges Regime ^f , n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DLBCL = diffus großzelliges B-Zell-Lymphom; EBV⁺ PTLD = Epstein-Barr-Virus-positive Posttransplantationslymphoproliferative Erkrankung; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HCT = hämatopoetische Zelltransplantation; LDH = Laktatdehydrogenase; Max = Maximum; Min = Minimum; SOT = Solide Organtransplantation; SOT R+C = SOT-Patienten, bei denen Rituximab plus Chemotherapie versagt hatte.

^a Die Patienten erhielten mindestens eine Dosis Ebvallo.

^b SOT-Typen umfassten Transplantationen von Nieren, Herz, Leber, Lunge, Pankreas, Darm und mehreren Organen.

^c Die Prozentzahlen für den ECOG- und Lansky-Score basieren auf der Anzahl der Patienten in der jeweiligen Altersgruppe.

^d Das Krankheitsrisiko bei PTLD-Patienten wurde bei der Baseline-Beurteilung mit dem PTLD-adaptierten prognostischen Index (unter Berücksichtigung von Alter, ECOG-Score und LDH-Serumkonzentration) bestimmt.

^e Morphologien, die nicht eindeutig als DLBCL oder plasmoblastisches Lymphom eingeteilt werden konnten, wurden unter „Andere“ gefasst und standen im Einklang mit PTLD.

^f Die Chemotherapie-Protokolle konnten auch in Kombination mit Rituximab oder anderen immuntherapeutischen Wirkstoffen verabreicht worden sein.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR) gemäß unabhängiger Beurteilung des onkologischen Ansprechens (IORA für Independent Oncologic Response Adjudication). Dabei wurden die Kriterien der Lugano-Klassifikation, modifiziert anhand der Kriterien für das Ansprechen von Lymphomen auf immunmodulatorische Therapien (LYRIC-Kriterien), verwendet. Die ORR wurde nach Gabe von Eivallo mit bis zu 2 verschiedenen HLA-Restriktionen (einmaliger Wechsel der Restriktion) bestimmt. Eivallo wurde für jeden Patienten aus einem vorhandenen Produktbestand auf Grundlage einer geeigneten HLA-Restriktion ausgewählt. Der Behandlungsplan bestand in der Gabe von Eivallo als intravenöse Injektion in einer Dosis von 2×10^6 lebensfähigen T-Zellen/kg an den Tagen 1, 8 und 15 mit anschließender Beobachtung bis Tag 35 und Beurteilung des Ansprechens etwa an Tag 28. Die Anzahl der Eivallo-Zyklen, die den Patienten verabreicht wurden, richtete sich nach dem Ansprechen auf die Behandlung wie in Tabelle 1 dargestellt (siehe Abschnitt 4.2). Siebzehn (39,5 %) Patienten benötigten eine Behandlung mit einer Eivallo-Charge mit anderer HLA-Restriktion (Wechsel der Restriktion). Von diesen 17 Patienten erhielten 15 einen Wechsel der Restriktion, 2 erhielten 2 Wechsel der Restriktion und 5 (29,4 %) Patienten erreichten ein erstes Ansprechen nach dem ersten Wechsel der Restriktion. Tabelle 4 fasst die Wirksamkeitsergebnisse der SOT R+C- und HCT-indizierten Kohorten zusammen.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse in der ALLELE-Studie der SOT R+C- und HCT-indizierten Kohorten.

	Eivallo SOT EBV⁺ PTLD^a	Eivallo HCT EBV⁺ PTLD^a
	Nach Rituximab und Chemotherapie (N = 16)	Nach Rituximab (N = 14)
Objektive Ansprechrate^{b, c}, n (%) 95%-KI	9 (56,3) 29,9, 80,2	7 (50,0) 23,0, 77,0
Bestes Gesamtansprechen^c, n (%)		
Komplette Remission	5 (31,3)	6 (42,9)
Partielle Remission	4 (25,0)	1 (7,1)
Stabile Erkrankung	0	3 (21,4)
Krankheitsprogression	4 (25,0)	2 (14,3)
Nicht auswertbar	3 (18,8)	2 (14,3)
Zeit bis zum Ansprechen^c (erstes vollständiges Ansprechen oder Teilansprechen)		
Mediane (Min, Max) Zeit bis zum Ansprechen, Monate	1,1 (0,7, 4,1)	1,0 (1,0, 4,7)
Ansprechdauer^c		
Mediane (Min, Max) Beobachtungsdauer bis zum Ansprechen, Monate	2,3 (0,8, 9,3)	15,9 (1,3, 23,3)
Mediane DOR, Monate (95%-KI)	15,2 (0,8, 15,2)	23,0 (15,9; n.s.).
Patienten mit dauerhaftem Ansprechen (DOR > 6 Monate), n	4	6
Mediane Dauer des vollständigen Ansprechens, Monate (95%-KI)	14,1 (6,8, n.s.)	23,0 (15,9, n.s.)

KI = Konfidenzintervall; DOR = Ansprechdauer; EBV⁺ PTLD = Epstein-Barr-Virus-positive Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung; HCT = hämatopoetische Zelltransplantation; KM = Kaplan-Meier; Max = Maximum; Min = Minimum; n.s. = nicht schätzbar; SOT = Solide Organtransplantation; SOT R+C = SOT-Patienten, bei denen Rituximab versagt hatte

^a Die Patienten erhielten mindestens eine Dosis Eivallo.

^b Die objektive Ansprechrate war der Anteil der Patienten, bei denen ein Ansprechen (Komplette Remission oder partielle Remission) erzielt wurde.

^c Ansprechen gemäß unabhängiger Beurteilung des onkologischen Ansprechens (IORA).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Basierend auf begrenzten Daten wurden insgesamt keine Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren und jünger beobachtet. Siebzehn Patienten waren ≥ 65 bis < 75 Jahre alt, 3 Patienten waren ≥ 75 bis < 85 Jahre alt, kein Patient war ≥ 85 Jahre alt.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche mit EBV⁺ PTLD wurden ab einem Alter von 2 Jahren mit Ebvallo behandelt. Acht Patienten waren ≥ 2 bis < 6 Jahre alt, 16 Patienten waren ≥ 6 bis < 12 Jahre alt, 17 Patienten waren ≥ 12 bis < 18 Jahre alt. Basierend auf begrenzten Daten, stimmten die Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit bei pädiatrischen Patienten mit denen bei Erwachsenen überein.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat die Verpflichtung zur Vorlage der Ergebnisse von Studien mit Ebvallo in einer oder mehreren Untergruppen der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe zur Behandlung der Epstein-Barr-Virus-assoziierten lymphoproliferativen Posttransplantationsstörung aufgeschoben (siehe Abschnitt 4.2 für Informationen zur pädiatrischen Anwendung).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach der Verabreichung von Ebvallo zeigen die zirkulierenden EBV-gerichteten zytotoxischen T-Lymphozyten einen medianen Anstieg um das 1,33-fache vom Ausgangswert bis zur maximalen Expansion. Responder zeigen einen medianen Anstieg um das 1,74-fache, während Non-Responder eine mediane Abnahme um das 0,67-fache aufweisen. Der spezifische Zeitpunkt dieser Zunahme ist bei den einzelnen Patienten sehr unterschiedlich; es hat sich jedoch gezeigt, dass die maximale Zunahme mit dem Ansprechen auf Ebvallo korreliert.

Ebvallo ist ein *ex vivo* expandiertes T-Zell-Produkt, welches nicht genetisch modifiziert ist. Aufgrund der Art und des Verwendungszwecks des Produkts sind herkömmliche Studien zur Absorption, Verteilung, Verstoffwechselung und Ausscheidung nicht anwendbar.

Besondere Patientengruppen

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Tabelecleucel wurde bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Der Einfluss von Nieren- oder Leberfunktionsstörungen auf die Pharmakokinetik von Tabelecleucel wird jedoch als sehr unwahrscheinlich angesehen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ebvallo besteht aus menschlichen T-Zellen, die nicht genetisch modifiziert werden. Deshalb lassen sich die toxikologischen Eigenschaften des Produkts beim Menschen durch *In-vitro*-Verfahren und Studien an *Ex-vivo*-Modellen oder *In-vivo*-Modellen nicht genau bewerten oder vorhersagen. Entsprechend wurden keine konventionellen Studien zur Toxikologie, Kanzerogenität, Genotoxizität, Mutagenität oder Reproduktionstoxikologie mit Ebvallo durchgeführt.

Studien an Tiermodellen mit Immundefekt und EBV⁺ PTLD lieferten nach Gabe von Ebvallo-Einzeldosen keine offensichtlichen Hinweise auf Toxizität (z.B. Aktivitätsverlust oder Gewichtsabnahme).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dimethylsulfoxid
Humanes Serumalbumin
Phosphatgepufferte Kochsalzlösung

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre bei Lagerung in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei ≤ -150 °C. Das Herstellungsdatum der Arzneimittelcharge ist auf der Durchstechflasche angegeben. Das Verfalldatum ist auf dem Chargeninformationsblatt und dem Umkarton angegeben.

Das Arzneimittel soll innerhalb von 1 Stunde nach Beginn des Auftauprozesses aufgetaut und verdünnt werden. Die Verabreichung muss innerhalb von 3 Stunden nach Beginn des Auftauens abgeschlossen sein (siehe Abschnitt 6.6).

Nach vollständigem Auftauen und Verdünnung bei Raumtemperatur zwischen 15 °C bis 25 °C lagern. Das Produkt vor Licht schützen. Nicht erneut einfrieren. Nicht bestrahlen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Der Umkarton mit Ebvallo muss bis unmittelbar vor der Vorbereitung für die Verabreichung in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei ≤ -150 °C gelagert werden. Das zur Verfügung gestellte Flüssigstickstoffdampf-Transportbehältnis kann die angemessene Temperatur vom Verschluss des Behältnisses bis zur geplanten Gabe aufrechterhalten. Die Temperatur sollte regelmäßig überwacht werden. Drei Temperaturabweichungen bis auf -80 °C sind zulässig.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ebvallo wird in 2 ml-Durchstechflaschen aus Cyclo-Olefin-Copolymer mit einem Verschluss aus thermoplastischem Elastomer geliefert, die 1 ml entnehmbares Volumen an Zelldispersion enthalten.

Der Umkarton enthält eine variable Anzahl von Durchstechflaschen (zwischen 1 Durchstechflasche und 6 Durchstechflaschen) je nach der für den Patienten erforderlichen Dosis.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen vor der Handhabung oder der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Angehörige von Gesundheitsberufen müssen bei der Handhabung von Ebvallo geeignete Vorsichtsmaßnahmen (Tragen von Handschuhen und Schutzbrille) treffen, um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung vor der Verabreichung

Die Identität des Patienten muss mit der Patientenidentifikation (APIN und Patienten ID der Einrichtung) auf dem begleitenden Chargeninformationsblatt und dem Umkarton von Ebvallo übereinstimmen. Der Produkt-Patienten-Abgleich muss durch Abgleich der Informationen auf dem Chargeninformationsblatt mit 1) dem Umkarton (Übereinstimmung von APIN und FDP-Nummer) und 2) dem Etikett auf der Durchstechflasche (Übereinstimmung von Chargennummer und Spender-ID) erfolgen. Wenn die Identität des Patienten nicht mit dem Produkt-Patienten-Abgleich übereinstimmt, darf Ebvallo nicht vorbereitet oder verabreicht werden. Stellen Sie vor dem Auftauen sicher, dass die erforderlichen Dosisberechnungen abgeschlossen sind (siehe Abschnitt 4.2), alle für die Zubereitung der Dosis erforderlichen Materialien zur Verfügung stehen und der Patient vor Ort ist und klinisch untersucht wurde.

Für die Vorbereitung benötigte Materialien

- Sterile Spritzen:
 - Dosierspritze (wählen Sie eine Spritze, die groß genug ist, um das erforderliche Volumen an Verdünnungsmittel [siehe *Vorbereitung des Verdünnungsmittels*] und Zelldispersion aufzunehmen)
 - Spritze für das Aufziehen des Produkts [wählen Sie eine Spritze, mit der das berechnete, erforderliche Volumen an Zelldispersion (siehe Abschnitt 4.2) adäquat gemessen werden kann und die groß genug ist, um dieses Volumen aufzunehmen]
- Verdünnungsmittel (sterile, nicht-pyrogene Multielektrolyt-Injektionslösung vom Typ I mit pH 7,4)
- Aseptische Materialien zur Überführung des Produkts (ungefilterte 18-Gauge-Spritzennadeln, Luer-Lock-Adapter, Luer-Lock-Kappe)

Vorbereitung des Verdünnungsmittels

- Wählen Sie das adäquate Volumen an Verdünnungsmittel (30 ml bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 40 kg; 50 ml bei Patienten mit einem Körpergewicht von > 40 kg).
- Ziehen Sie das gewählte Volumen an Verdünnungsmittel unter aseptischen Bedingungen in die Dosierspritze auf.

Auftauen

- Mit dem Auftauprozess von Ebvallo kann begonnen werden, sobald der Patient vor Ort ist und klinisch untersucht wurde.
- Entnehmen Sie den Umkarton aus der Dampfphase des Flüssigstickstoffs ≤ -150 °C.
- Die gefrorene(n) Ebvallo-Durchstechflasche(n) sollte(n) während des Auftauprozesses in einem sterilen Beutel aufbewahrt werden, um sie vor Kontamination zu schützen und bei 37 °C aufrecht in einem Wasserbad oder einer Trockenauftaukammer aufgetaut werden.
- Dokumentieren Sie die Uhrzeit des Beginns des Auftauprozesses. Schwenken Sie die Durchstechflasche(n) mit dem Produkt während des Auftauens vorsichtig, bis sie gemäß Inspektion vollständig aufgetaut sind (etwa 2,5 bis 15 Minuten). Das Produkt soll direkt nach dem vollständigen Auftauen aus dem zum Auftauen verwendeten Gerät entfernt werden.
- Die Zubereitung der Dosis muss innerhalb von 1 Stunde nach Beginn des Auftauprozesses beendet sein.
- Aufgetautes und zubereitetes Produkt darf nicht erneut eingefroren werden. Nicht bestrahlen.

Verdünnung und Zubereitung der Dosis

- Invertieren Sie die Durchstechflasche(n) mehrmals, bis die Zelldispersion durchmischt ist.
- Ziehen Sie mit einer 18G-Kanüle ohne Filter unter aseptischen Bedingungen das erforderliche Volumen an Zelldispersion aus der/den Durchstechflasche(n) in die für das Aufziehen verwendete Spritze auf (siehe Abschnitt 4.2).
- Überführen Sie die Zelldispersion unter aseptischen Bedingungen aus der für das Aufziehen verwendeten Spritze in die Dosierspritze (in die zuvor das Verdünnungsmittel gefüllt wurde). Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt in die für das Aufziehen des Produktes verwendete Spritze überführt wurde.
- Inspizieren Sie das verdünnte Ebvallo in der Dosierspritze: die Zelldispersion sollte

durchscheinend und leicht nebelig sein. Bei Auftreten sichtbarer Klumpen die Lösung weiter vorsichtig mischen. Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Mischen auflösen.

- Achten Sie darauf, dass Ebvallo während der Zubereitung und Verabreichung Raumtemperatur zwischen 15 °C bis 25 °C behält. Die Zubereitung der Dosis muss innerhalb von 1 Stunde nach Beginn des Auftauprozesses beendet sein. Die Verabreichung muss innerhalb von 3 Stunden nach Beginn des Auftauprozesses beendet sein.

Maßnahmen bei versehentlicher Exposition

Bei versehentlicher Exposition sind die lokalen Leitlinien für den Umgang mit Materialien humanen Ursprungs zu befolgen. Diese können ein Waschen der kontaminierten Haut und das Ablegen von kontaminierter Kleidung umfassen. Arbeitsflächen und Materialien, die potenziell mit Ebvallo in Kontakt gekommen sind, müssen mit geeigneten Desinfektionsmitteln dekontaminiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliche Materialien, die mit Ebvallo in Kontakt gekommen sind (feste und flüssige Abfälle), müssen im Einklang mit den lokalen Leitlinien für den Umgang mit Materialien humanen Ursprungs als potenziell infektiöse Abfälle zu behandeln und entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Atara Biotherapeutics Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2, D02 T380
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1700/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE
BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER
(DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN>**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON
MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER
„AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s) des Wirkstoffs/der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Fisher Clinical Services GmbH
Hegenheimer Str. 5
79576 Weil am Rhein
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Um eine angemessene Überwachung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tabelecleucel bei der Behandlung von Patienten mit EBV+ PTLD zu gewährleisten, legt der Zulassungsinhaber jährlich aktualisierte Informationen über neue Erkenntnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tabelecleucel vor.	Jährlich (mit Neubeurteilung)
Nicht-interventionelle Post-Authorisation Safety Study (PASS): Eine beobachtende Post-Authorisation-Sicherheitsstudie zur Beschreibung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tabelecleucel bei Patienten mit Epstein-Barr-Virus-positiver lymphoproliferativer Posttransplantationserkrankung in einem realen Umfeld in Europa.	Einreichung des Protokolls: Innerhalb von 3 Monaten nach der Zulassung Berichte über den Fortschritt der Studie: Jährlich (mit jährlicher Neubeurteilung)
Um die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Tabelecleucel bei Patienten mit EBV+ PTLD weiter zu charakterisieren, muss der Zulassungsinhaber die endgültigen Ergebnisse der laufenden Studie ATA129-EBV-302 vorlegen. Eine multizentrische, offene Phase-3-Studie mit Tabelecleucel bei Patienten nach Transplantation fester Organe oder allogener hämatopoetischer Zellen mit Epstein-Barr-Virus-assoziiertes lymphoproliferativer Post-Transplantationserkrankung nach Versagen von Rituximab oder Rituximab und Chemotherapie.	Zwischenberichte: Mit jährlicher Neubeurteilung Endgültiger CSR: Dezember 2027

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ Zellen/ml Injektionsdispersion
Tabelecleucel (EBV-spezifische lebensfähige T-Zellen)

2. WIRKSTOFF(E)

Eine allogene, Epstein-Barr-Virus-(EBV-)spezifische T-Zell-Immuntherapie. Jede Durchstechflasche enthält 1 ml entnehmbares Volumen in einer Konzentration von $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ lebensfähigen T-Zellen/ml Dispersion zur Injektion.

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Dimethylsulfoxid, humanes Serumalbumin, phosphatgepufferte Kochsalzlösung. Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionsdispersion

Der Umkarton enthält eine Einzeldosis (zwischen 1 Durchstechflasche bis 6 Durchstechflaschen) entsprechend der erforderlichen patientenspezifischen Dosis. Jede Durchstechflasche enthält 1 ml entnehmbares Volumen.

Bitte beachten Sie bei der Berechnung der Dosis für den Patienten die tatsächliche Konzentration und das Chargeninformationsblatt.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Durchstechflasche(n) erst auftauen, wenn der Patient vor Ort und für die Behandlung bereit ist.

Vergewissern Sie sich vor dem Auftauen, dass:

1. die Patientenidentifikation auf dem Umkarton bestätigt wurde
2. die Dosisberechnungen durchgeführt wurden
3. die erforderlichen Materialien bereitstehen
4. der Patient für die Behandlung bereit ist

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Bis unmittelbar vor der Vorbereitung für die Verabreichung gefroren in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei ≤ -150 °C lagern. Nicht erneut einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs zu beseitigen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Atara Biotherapeutics Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2, D02 T380
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1700/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

APIN:
Patienten-ID der Einrichtung:
Ch. B.:
FDP-Nummer:
Anzahl der Durchstechflaschen:
Tatsächliche Konzentration: $X, X \times 10^7$ lebensfähige T-Zellen/ml
Spender-ID:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

Nicht zutreffend.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

Nicht zutreffend.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ Zellen/ml Injektionsdispersion

Tabelecleucel (EBV-spezifische lebensfähige T-Zellen)

Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG, SPENDER- UND PRODUKTCODE

Ch. B. ATXXXXXX

Spender-ID XXXX-XXXX-X

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

MFD

Allogen

Atara Biotherapeutics, Inc.

ANGABEN AUF DEM CHARGENINFORMATIONSBLETT, DAS JEDER LIEFERUNG FÜR EINEN PATIENTEN BEILIEGT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ Zellen/ml Injektionsdispersion
Tabelecleucel (EBV-spezifische lebensfähige T-Zellen)

2. ANGABE DES WIRKSTOFFS

Eine allogene, Epstein-Barr-Virus-(EBV-)spezifische T-Zell-Immuntherapie, die menschliche Blutzellen enthält. Jede Durchstechflasche enthält 1 ml entnehmbares Volumen mit einer Konzentration von $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ lebensfähigen T-Zellen Injektionsdispersion.

Dieses Arzneimittel enthält Zellen menschlichen Ursprungs.

Bei der Berechnung der Dosis für den Patienten ist die unten angegebene tatsächliche Konzentration zu verwenden.

3. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEIT, UND DOSIS DES ARZNEIMITTELS

BERECHNUNG DER DOSIS FÜR DEN PATIENTEN

Zu verwendendes Volumen an Verdünnungsmittel (ml) _____

Körpergewicht des Patienten (kg) _____

x Zieldosis (2×10^6 lebensfähige T-Zellen/kg) =

Zu verabreichende lebensfähige T-Zellen _____

÷

Tatsächliche Konzentration (lebensfähige T-Zellen/ml) _____

=

Benötigtes Volumen an aufgetauter Zelldispersion (ml) _____

4. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Durchstechflasche(n) erst auftauen, wenn der Patient vor Ort und für die Behandlung bereit ist.

Vergewissern Sie sich vor dem Auftauen, dass:

1. die Patientenidentifikation auf dem Umkarton bestätigt wurde
2. die Dosisberechnungen durchgeführt wurden
3. die erforderlichen Materialien bereitstehen
4. der Patient für die Behandlung bereit ist

Zur intravenösen Anwendung nach Verdünnung

5. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Bewahren Sie dieses Dokument auf und halten Sie es für die Vorbereitung der Verabreichung von Ebvallo bereit.

6. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Bis unmittelbar vor der Vorbereitung für die Verabreichung gefroren in Dampfphase von Flüssigstickstoff bei $\leq -150^{\circ}\text{C}$ lagern. Nicht erneut einfrieren.

Die Transportsicherheit und die Produktqualität während des Transports werden von Transport- und Speditionsdienstleistern überwacht. Zum Zeitpunkt der Zubereitung der Dosis muss die Lagerung des Arzneimittels bei $\leq -150^{\circ}\text{C}$ bestätigt werden. Außerdem muss ein Produkt-Patienten-Abgleich durchgeführt werden, indem die Informationen auf diesem Dokument mit 1) dem Umkarton (APIN- und FDP-Nummer) und 2) dem Etikett auf der Durchstechflasche (Chargennummer und Spender-ID) abgeglichen werden.

7. VERFALLDATUM UND ANDERE CHARGENSPEZIFISCHE INFORMATIONEN

INFORMATION ZUR GELIEFERTEN CHARGE

Die folgende Charge wurde hergestellt und ist Bestandteil dieser Lieferung:

CH. B.		
SPENDER ID		
Fertiges Arzneimittel (FDP) Nummer		
Anzahl der Durchstechflaschen		
Tatsächliche Konzentration (lebensfähige T Zellen/ml)		
Verfalldatum		
Cytomegalie-Virus (CMV-)-Marker des Spenders/ der Spenderzellen	IgM Antikörper	
	IgG Antikörper	
	Nukleinsäuretests (NAT)	

HLA-PROFILE DER PRODUKTCHARGE (Restriktionen **fettgedruckt in rot**)

HLA	ALLEL 1	ALLEL 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

8. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIAL, FALLS ZUTREFFEND

Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterialien humanen Ursprungs zu beseitigen.

9. SPENDER UND PRODUKT-CODES

PATIENTENINFORMATION

Patientenidentifikationsnummer von Atara (APIN)	
Patientenidentifikation der Einrichtung	
Körpergewicht des Patienten (kg)	
SEC	

10. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Atara Biotherapeutics Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2, D02 T380
Irland

11. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/22/1700/001

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Ebvallo $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ Zellen/ml Injektionsdispersion Tabelecleucel (EBV-spezifische lebensfähige T-Zellen)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ebvallo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Ebvallo verabreicht wird?
3. Wie wird Ebvallo verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ebvallo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ebvallo und wofür wird es angewendet?

Ebvallo enthält den Wirkstoff Tabelecleucel.

Tabelecleucel ist ein allogenes T-Zell-Immuntherapeutikum. Es wird allogenes Immuntherapeutikum genannt, weil die Blutzellen, aus denen das Produkt hergestellt wird, von menschlichen Spendern stammen, die nicht mit dem Patienten, der behandelt wird, verwandt sind. Ebvallo wird in einem Labor aus T-Zellen (einer Art von weißen Blutkörperchen) eines gesunden Spenders hergestellt, der gegen das Epstein-Barr-Virus immun ist. Diese Zellen wurden speziell ausgewählt, damit sie zu dem Patienten passen, der Ebvallo erhält. Ebvallo wird als Injektion in eine Vene verabreicht.

Ebvallo wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren mit einer seltenen Krebserkrankung angewendet, die Epstein-Barr-Virus-positives Posttransplantations-lymphoproliferative Erkrankung (EBV⁺ PTLD) genannt wird. Diese Erkrankung kann Monate oder Jahre nach einer Transplantation auftreten. Patienten, denen Ebvallo verabreicht wird, haben bereits eine andere Behandlung (z. B. monoklonale Antikörper oder eine Chemotherapie) gegen diese Erkrankung erhalten.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Ebvallo verabreicht wird?

Ebvallo darf Ihnen nicht verabreicht werden,

- wenn Sie allergisch gegen Tabelecleucel oder einen der in Abschnitt 6. genannten Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Bitten Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie glauben, dass Sie allergisch sein könnten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Ihnen Eivallo verabreicht wird, wenn:

- Sie eine Organtransplantation oder Knochenmarkstransplantation hatten, damit Ihr Arzt Sie auf Anzeichen und Symptome einer Transplantatabstoßung überwachen kann.
- Sie 65 Jahre oder älter sind, damit Ihr Arzt Sie auf schwerwiegende Nebenwirkungen überwachen kann. Eivallo sollte bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Wenden Sie sich in den folgenden Fällen an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, nachdem Ihnen Eivallo verabreicht wurde wenn:

- Sie Anzeichen oder Symptome eines Aufflackerns Ihrer Tumorerkrankung haben. Je nachdem, wo sich der Tumor im Körper befindet, kann Eivallo eine Nebenwirkung verursachen, die als Aufflackern der Tumorerkrankung bezeichnet wird. Der Tumor oder die vergrößerten Lymphknoten können plötzlich schmerzhaft werden oder wachsen. Das kann in Organen, die neben dem Tumor liegen, Probleme verursachen. Das Aufflackern der Tumorerkrankung tritt im Allgemeinen in den ersten Tagen nach der Behandlung mit Eivallo auf. Ihr Arzt wird Sie nach den ersten Behandlungen überwachen, um erkennen zu können, ob Ihr Tumor oder Ihre Lymphknoten so stark anwachsen könnten, dass das zu Problemen führen könnte. Ihr Arzt kann Ihnen zur Behandlung/Vorbeugung des Aufflackerns der Tumorerkrankung andere Arzneimittel geben.
- Sie Anzeichen oder Symptome einer Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung (GvHD, Graft-versus-Host-Erkrankung) haben. Diese Symptome beinhalten Hautausschlag, abnormale Erhöhung der Leberwerte im Blut, Gelbfärbung der Haut, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und blutigem Stuhl.
- Sie Anzeichen und Symptome einer schwerwiegenden Immunreaktion haben, die als Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) bezeichnet wird, wie Fieber, Schüttelfrost, niedriger Blutdruck und Kurzatmigkeit.
- Sie Anzeichen und Symptome einer schwerwiegenden Immunreaktion haben, die Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS) genannt wird. Hierzu gehören getrübler Bewusstseinszustand, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Schwellung im Gehirn.
- Sie Anzeichen und Symptome von infusionsbedingten Reaktionen haben, wie beispielsweise Fieber.

Eivallo enthält Dimethylsulfoxid (DMSO), das eine allergische Reaktion auslösen kann. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Sie auf Anzeichen und Symptome einer allergischen Reaktion überwachen. Siehe Abschnitt 2 "Eivallo enthält Natrium und Dimethylsulfoxid (DMSO)".

Eivallo wurde daraufhin untersucht, ob es infektiöse Erreger enthält. Es verbleibt jedoch ein geringes Risiko für eine Infektion. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Sie auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwachen und falls erforderlich entsprechend behandeln.

Nach einer Behandlung mit Eivallo dürfen Sie kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen spenden.

Anwendung von Eivallo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Wenn Sie andere Arzneimittel wie eine Chemotherapie oder Kortikosteroide erhalten, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, bevor Ihnen Eivallo verabreicht wird. Wenn Sie eine Chemotherapie erhalten, kann dieses Arzneimittel die Wirksamkeit von Eivallo beeinflussen. Wenn Sie Kortikosteroide einnehmen, wird Ihr Arzt die Dosis der Kortikosteroide reduzieren.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat. Das ist wichtig, weil nicht bekannt ist, welche Auswirkungen dieses Arzneimittel bei schwangeren oder stillenden Frauen hat, und weil dieses Arzneimittel das ungeborene Kind oder den gestillten Säugling schädigen könnte. Ebvallo wird während der Schwangerschaft und bei Frauen, die schwanger werden könnten und keine Verhütungsmittel anwenden, nicht empfohlen.

- Bitte informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie nach Beginn der Behandlung mit Ebvallo, schwanger werden oder glauben, dass Sie schwanger geworden sind.
- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Notwendigkeit einer Empfängnisverhütung.
- Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder beabsichtigen, zu stillen. Ihr Arzt wird Ihnen dann bei der Entscheidung helfen, ob Sie mit dem Stillen aufhören oder Ebvallo absetzen sollen, wobei er den Nutzen des Stillens für das Kind und den Nutzen von Ebvallo für die Mutter berücksichtigt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ebvallo hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Setzen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs und bedienen Sie keine Maschinen, wenn es bei Ihnen nach einer Behandlung mit diesem Arzneimittel zu Veränderungen beim Denken oder beim Grad Ihrer Aufmerksamkeit kommt. Informieren Sie in diesem Fall umgehend Ihren Arzt.

Ebvallo enthält Natrium und Dimethylsulfoxid (DMSO)

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 100 mg DMSO je ml. Siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“

3. Wie wird Ebvallo verabreicht?

Ebvallo wird Ihnen stets von einem Arzt oder anderem medizinischem Fachpersonal in einem Behandlungszentrum verabreicht.

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal verabreicht Ihnen Ebvallo als Injektion in eine Vene. Jede Injektion dauert in der Regel 5 bis 10 Minuten.

Jeder Behandlungszyklus besteht aus 35 Tagen. Sie erhalten 3 Wochen lang 1 Injektion pro Woche, gefolgt von einer etwa 2-wöchigen Beobachtungsphase, um festzustellen, ob Sie mehr als einen Zyklus benötigen. Ihr Arzt entscheidet, wie viele Behandlungszyklen Sie erhalten. Das ist davon abhängig, wie Ihre Krankheit auf Ebvallo anspricht.

Bevor Ihnen Ebvallo verabreicht wird

Vor jeder Injektion werden Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihre Vitalzeichen kontrollieren.

Nachdem Ihnen Ebvallo verabreicht wurde

Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden über den Zeitraum von etwa 1 Stunde nach der Injektion Ihre Vitalzeichen wie unter anderem Ihren Blutdruck überwachen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine der folgenden Nebenwirkungen auftritt, nachdem Ihnen Ebvallo verabreicht wurde:

- Aufflackern der Tumorerkrankung mit Symptomen wie Kurzatmigkeit, Veränderungen beim Denken oder Konzentrationsgrad, Schmerzen am Ort des Tumors, schmerzhaft geschwollenen Lymphknoten am Ort des Tumors, geringgradigem Fieber
- Graft-versus-Host-Erkrankung (zu Deutsch: Transplantat-gegen-Wirt-Erkrankung) mit Symptomen wie Hautausschlag, abnormale Erhöhung der Leberwerte im Blut, Gelbfärbung der Haut, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und blutigem Stuhl.

Andere mögliche Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Fieber
- Durchfall
- Müdigkeit
- Übelkeit
- Geringe Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Verminderter Appetit
- Verringerter Gehalt an Natrium im Blut
- Schmerzen oder Beschwerden im Bauchraum
- Verringerte Anzahl an weißen Blutkörperchen (einschließlich von Neutrophilen)
- Erhöhte Leberenzyme im Blut
- Verstopfung
- Erhöhter Spiegel des Enzyms alkalische Phosphatase im Blut
- Verringerte Sauerstoffkonzentration
- Verlust an Körperwasser (Dehydratation)
- Niedriger Blutdruck
- Verstopfte Nase
- Hautausschlag, welcher gerötet, beulenförmig oder eitrig sein kann

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwindel
- Kopfschmerzen
- Verringerter Gehalt an Magnesium, Kalium oder Calcium im Blut
- Jucken
- Schüttelfrost
- Verringerte Anzahl an weißen Blutkörperchen (Lymphozyten)
- Verringerte Anzahl an weißen Blutkörperchen (Neutrophilen) mit Fieber
- Muskelschwäche
- Gelenkschmerzen, -schwellung und -steifheit
- Erhöhte Kreatinin-Konzentration im Blut
- Pfeifende Atmung
- Verwirrtheit und Orientierungslosigkeit
- Rückenschmerzen
- Muskelschmerzen
- Infektion der Nase und des Rachens
- Schmerzen in der Brust
- Erhöhte Konzentration an Lactatdehydrogenase im Blut
- Entzündung des Dickdarms
- Schmerzen

- Verringerte Anzahl an Blutplättchen (Thrombozyten) im Blut
- Blähbauch
- Delirium
- Eingerühtes Bewusstsein
- Hitzewallung
- Entzündung der Lungen
- Schläfrigkeit
- Schneller Herzschlag
- Tumorschmerzen
- Verringerter Gehalt an Fibrinogen (eine an der Blutgerinnung beteiligte Substanz) im Blut.
- Blähungen
- Schwellung
- Hautgeschwür
- Blaufärbung der Haut wegen niedrigem Sauerstoffgehalt
- Schwieriger oder schmerzhafter Stuhlgang
- Verschlechterung des allgemeinen körperlichen Gesundheitszustands
- Taubheitsgefühl, Kribbeln oder brennendes Gefühl an Händen oder Füßen
- Blutung in die Lungen
- Verfärbung der Haut
- Infektion der Haut
- Zerstörung von Weichgewebe
- Anhaltender Husten

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem* anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Eivallo aufzubewahren?

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal ist für die Aufbewahrung dieses Arzneimittels und die ordnungsgemäße Entsorgung des nicht verwendeten Produkts verantwortlich. Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt. Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum ist auf dem Chargeninformationsblatt und der Packung angegeben.

Eivallo wird in der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei -150 °C oder darunter gefroren aufbewahrt, bis es zur Verwendung aufgetaut wird. Das Arzneimittel sollte innerhalb von 1 Stunde nach Beginn des Auftauprozesses aufgetaut und verdünnt werden. Die Verabreichung muss innerhalb von 3 Stunden nach dem Beginn des Auftauens abgeschlossen sein.

Nach dem Auftauen und Verdünnen zwischen 15 °C und 25 °C lagern. Das Produkt ist vor Licht zu schützen. Nicht wieder einfrieren. Nicht bestrahlen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Eivallo enthält

Eivallo enthält Tabelecleucel in einer ungefähren Konzentration von $2,8 \times 10^7 - 7,3 \times 10^7$ Zellen/ml. Die sonstigen Bestandteile sind: Dimethylsulfoxid, humanes Serumalbumin, phosphatgepufferte Kochsalzlösung. Siehe Abschnitt 2 „Eivallo enthält Natrium und Dimethylsulfoxid (DMSO)“.

Wie Ebvallo aussieht und Inhalt der Packung

Ebvallo ist eine durchscheinende, farblose bis leicht gelbliche Injektionsdispersion.

Ebvallo wird in einem für einen einzelnen Patienten bestimmten Umkarton geliefert, der, entsprechend der erforderlichen patientenspezifischen Dosis, eine bis sechs Durchstechflaschen enthält. Jede Durchstechflasche enthält 1 ml dieses Arzneimittels.

Pharmazeutischer Unternehmer

Atara Biotherapeutics Ireland Ltd
10 Earlsfort Terrace
Dublin 2, D02 T380
Irland

Hersteller

Fisher Clinical Services GmbH
Hegenheimer Str. 5
79576 Weil am Rhein
Deutschland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <http://www.ema.europa.eu>.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Es ist wichtig, dass Sie vor der Verabreichung von Ebvallo die gesamte Beschreibung des Verfahrens durchlesen.

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels

- Dieses Arzneimittel enthält menschliche Blutzellen. Das medizinische Fachpersonal muss bei der Handhabung von Ebvallo geeignete Vorsichtsmaßnahmen (Tragen von Handschuhen und Schutzbrille) treffen, um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung vor der Verabreichung

- Die Identität des Patienten muss mit den Patientenidentifikationen [Nummer des arzneilich wirksamen Bestandteils (APIN-Nummer) und Patienten-ID der Einrichtung] auf dem begleitenden Chargeninformationsblatt und Umkarton von Ebvallo übereinstimmen. Bei der Kontrolle, dass das Produkt für den jeweiligen Patienten bestimmt ist (Übereinstimmung von Produkt und Patient), muss überprüft werden, ob die Angaben auf dem Chargeninformationsblatt mit 1) den Angaben auf dem Umkarton (passende APIN- und FDP-Nummer) und 2) den Angaben auf dem Etikett der Durchstechflasche (passende Chargenbezeichnung und Spender-ID) übereinstimmen. Wenn die

Identität des Patienten oder die Übereinstimmung von Produkt und Patient nicht bestätigt werden können, darf Ebvallo nicht vorbereitet oder verabreicht werden. Stellen Sie vor dem Auftauen sicher, dass die erforderlichen Dosisberechnungen erfolgt sind, alle Materialien für die Vorbereitung der Dosis bereitstehen und der Patient vor Ort ist und klinisch untersucht wurde.

Dosisberechnungen

- Bitte entnehmen Sie Angaben zur Konzentration an Zellen in den Durchstechflaschen dem beiliegenden Chargeninformationsblatt und Umkarton.
- Hinweis: Die auf dem Chargeninformationsblatt und Umkarton angegebene Konzentration an lebensfähigen T-Zellen entspricht der tatsächlichen Konzentration in jeder Durchstechflasche. Diese kann von der auf dem Etikett der Durchstechflasche angegebenen nominalen Konzentration abweichen. Daher soll die auf dem Etikett angegebene nominale Konzentration nicht für Dosisberechnungen verwendet werden. Jede Durchstechflasche enthält 1 ml entnehmbares Volumen.

Vorbereitung des Verdünnungsmittels

- Wählen Sie das adäquate Volumen an Verdünnungsmittel (30 ml bei Patienten mit einem Körpergewicht von ≤ 40 kg; 50 ml bei Patienten mit einem Körpergewicht von >40 kg)
- Ziehen Sie das gewählte Volumen an Verdünnungsmittel unter aseptischen Bedingungen in die Dosierspritze auf

Auftauen

- Mit dem Auftauprozess von Ebvallo kann begonnen werden, sobald der Patient vor Ort ist und klinisch untersucht wurde.
- Nehmen Sie den Umkarton aus der Dampfphase von Flüssigstickstoff bei ≤ -150 °C.
- Die gefrorene(n) Ebvallo-Durchstechflasche(n) sollte(n) während des Auftauprozesses in einem sterilen Beutel aufbewahrt werden, um sie vor Kontamination zu schützen und bei 37 °C aufrecht in einem Wasserbad oder einer Trockenauftaukammer aufgetaut werden.
- Dokumentieren Sie die Uhrzeit des Beginns des Auftauprozesses. Schwenken Sie die Durchstechflasche(n) mit dem Produkt während des Auftauens vorsichtig, bis sie gemäß Inspektion vollständig aufgetaut sind (etwa 2,5 bis 15 Minuten). Das Produkt soll direkt nach dem vollständigen Auftauen aus dem zum Auftauen verwendeten Gerät entfernt werden.
- Die Zubereitung der Dosis muss innerhalb von 1 Stunde nach Beginn des Auftauprozesses beendet sein.
- Aufgetautes und zubereitetes Produkt darf nicht erneut eingefroren werden. Nicht bestrahlen.

Verdünnung und Zubereitung der Dosis

- Invertieren Sie die Durchstechflasche(n) mehrmals, bis die Zelldispersion durchmischt ist.
- Ziehen Sie mit einer 18G-Kanüle ohne Filter unter aseptischen Bedingungen das erforderliche Volumen an Zelldispersion aus der/den Durchstechflasche(n) in die für das Aufziehen gewählte Spritze auf.
- Überführen Sie die Zelldispersion unter aseptischen Bedingungen aus der für das Aufziehen verwendeten Spritze in die Dosierspritze (in die zuvor das Verdünnungsmittel gefüllt wurde). Stellen Sie sicher, dass der gesamte Inhalt aus der für das Aufziehen verwendeten Spritze überführt wurde.
- Inspizieren Sie das verdünnte Ebvallo in der Dosierspritze: die Zellsuspension sollte durchscheinend und leicht nebelig sein. Bei Auftreten sichtbarer Klumpen die Lösung weiter vorsichtig mischen. Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Mischen auflösen.
- Achten Sie darauf, dass Ebvallo während der Zubereitung und Verabreichung eine Temperatur von 15 °C bis 25 °C behält. Die Zubereitung der Dosis muss innerhalb von 1 Stunde nach Beginn des Auftauprozesses beendet sein. Die Verabreichung muss innerhalb von 3 Stunden nach Beginn des Auftauprozesses beendet sein.

Verabreichung

- Verabreichen Sie Ebvallo nach Verdünnung als Einzeldosis intravenös.
- Schließen Sie die Spritze mit dem fertigen (verdünnten) Arzneimittel an den intravenösen Zugang des Patienten an und injizieren Sie Ebvallo über einen Zeitraum von 5 bis 10 Minuten.
- Spülen Sie den intravenösen Zugang mit ≥ 10 ml von 0,9%iger Natriumchlorid-Injektionslösung (9 mg/ml), nachdem Sie das gesamte Ebvallo-Volumen aus der Spritze injiziert haben.

Maßnahmen bei versehentlicher Exposition

- Bei versehentlicher Exposition sind die lokalen Leitlinien für den Umgang mit Materialien humanen Ursprungs zu befolgen. Diese können ein Waschen der kontaminierten Haut und das Ablegen von kontaminierter Kleidung umfassen. Arbeitsflächen und Materialien, die potenziell mit Ebvallo in Kontakt gekommen sind, müssen mit geeigneten Desinfektionsmitteln dekontaminiert werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Entsorgung des Arzneimittels

- Nicht verwendetes Arzneimittel und sämtliche Materialien, die mit Ebvallo in Kontakt gekommen sind (feste und flüssige Abfälle), müssen im Einklang mit den lokalen Leitlinien für den Umgang mit Materialien humanen Ursprungs als potenziell infektiöse Abfälle behandelt und entsorgt werden.

ANHANG IV

SCHLUSSENFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „außergewöhnlichen Umständen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.