I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ebvallo $2,8 \times 10^7$–$7,3 \times 10^7$ ląstelių/ml injekcinė dispersija

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

2.1 Bendras aprašymas

Ebvallo (tabelekleucelas) yra Epšteino-Baro virusui (EBV) specifinė alogeninė T ląstelių imunoterapija, nukreipta prieš EBV teigiamas ląsteles ir jas pašalinanti žmogaus leukocitų antigeno (ŽLA) restrikcijos būdu. Tabelekleucelas gaminamas iš T ląstelių, gautų iš žmonių donorų. Kiekviena Ebvallo serija tiriama siekiant nustatyti EBV^+ taikinių lizės specifiškumą, specifinės lizės T ląstelių ŽLA restrikciją ir patikrinti mažą aloreaktyvumą. Ebvallo serija kiekvienam pacientui parenkama iš turimų vaistinio preparato atsargų, atsižvelgiant į atitinkamą ŽLA restrikciją.

2.2 Kokybinė ir kiekybinė sudėtis

Kiekviename flakone yra 1 ml pacientui suleidžiamo Ebvallo tūrio, kurio koncentracija yra $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$ gyvybingų T ląstelių viename injekcinės dispersijos mililitre. Kiekybinė informacija apie faktinę koncentraciją, ŽLA profilį ir paciento dozės apskaičiavimą pateikiama serijos informaciniame lape (SIL), kuris pridedamas prie vaistiniam preparatui gabenti naudojamos pakuotės dėžutės.

Bendras flakonų skaičius kiekvienoje dėžutėje (nuo 1 iki 6 flakonų) atitinka dozavimo poreikį kiekvienam pacientui, atsižvelgiant į paciento kūno svorį (žr. 4.2 ir 6.5 skyrius).

<u>Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas</u>

Šio vaistinio preparato mililitre yra 100 mg dimetilsulfoksido (DMSO).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinė dispersija.
Skaidri, bespalvė ar šiek tiek gelsva ląstelių dispersija.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ebvallo skirtas suaugusiesiems ir vaikams (2 metų ir vyresniems), sergantiems recidyvavusia arba refrakterine Epšteino-Baro virusui teigiama potransplantacine limfoproliferacine liga (EBV^+ PTLL), kuriems jau buvo taikytas bent vienas ankstesnis gydymas, gydyti monoterapija. Pacientų, kuriems persodintas solidinis organas, atveju ankstesnis gydymas apima chemoterapiją, nebent chemoterapija nebūtų tinkama.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Ebvallo reikia leisti prižiūrint gydytojui, turinčiam vėžio gydymo patirties, kontroliuojamoje aplinkoje, kur yra tinkamos priemonės nepageidaujamoms reakcijoms, įskaitant tas, kurioms pasireiškus reikia imtis skubių priemonių, valdyti.

Dozavimas

Gydymas susideda iš kelių injekcijų dozių, kurias sudaro gyvybingų T ląstelių dispersija viename ar daugiau flakonų.

Rekomenduojama Ebvallo dozė yra 2×10^6 gyvybingų T ląstelių vienam kilogramui paciento kūno masės.

Dozės apskaičiavimas

Paciento svoris (kg) × tikslinė dozė (2×10^6 gyvybingų T ląstelių/kg) = Gyvybingų T ląstelių kiekis, kurį reikia suleisti

Gyvybingų T ląstelių kiekis, kurį reikia suleisti ÷ faktinė koncentracija (gyvybingų T ląstelių kiekis viename mililitre)* = Reikalingas atitirpintos ląstelių dispersijos tūris (ml)**

*Informacijos apie faktinę ląstelių koncentraciją flakone ieškokite pridedamame serijos informaciniame lape (SIL) ir ant dėžutės.
**Atitirpintos ląstelių dispersijos tūrį reikia praskiesti, žr. 6.6 skyrių.

Pastaba. SIL ir ant dėžutės nurodyta gyvybingų ląstelių koncentracija yra faktinė kiekvieno flakono koncentracija. Ji gali skirtis nuo nominalios koncentracijos, nurodytos flakono etiketėje, kuri neturėtų būti naudojama ruošiamai dozei apskaičiuoti. Kiekviename flakone yra 1 ml pacientui suleidžiamo tūrio.

Vaistinis preparatas suleidžiamas per kelis 35 dienų trukmės ciklus, kurių metu pacientams Ebvallo skiriamas 1, 8 ir 15-ąją dienomis, o po to jie iki 35 dienos stebimi. Atsakas vertinamas maždaug 28 dieną.

Skiriamų vaistinio preparato ciklų skaičius nustatomas pagal 1 lentelėje nurodytą atsaką į gydymą. Jei visiškas ar dalinis atsakas pacientui nebuvo pasiektas, galima pereiti prie gydymo kita Ebvallo serija su kitokia ŽLA restrikcija (iki 4 skirtingų restrikcijų), atrinkta iš turimų vaistinio preparato atsargų.

1 lentelė. Gydymo algoritmas

Pastebėtas atsakas[a]	**Veiksmas**
Visiškas atsakas (VA)	Skirti kitą Ebvallo su ta pačia ŽLA restrikcija ciklą. Jei pacientas iš eilės pasiekia 2 VA (maksimalus atsakas), tolesnis gydymas Ebvallo nerekomenduojamas.
Dalinis atsakas (DA)	Skirti kitą Ebvallo su ta pačia ŽLA restrikcija ciklą. Jei pacientas iš eilės pasiekia 3 DA (maksimalus atsakas), tolesnis gydymas Ebvallo nerekomenduojamas.
Stabili liga (SL)	Skirti kitą Ebvallo su ta pačia ŽLA restrikcija ciklą. Jei skyrus kitą ciklą SL pasiekiama antrą kartą, skirti Ebvallo su skirtinga ŽLA restrikcija.
Progresuojanti liga (PL)	Skirti kitą Ebvallo su skirtinga ŽLA restrikcija ciklą.
Neapibrėžtas atsakas (NA)	Skirti kitą Ebvallo su ta pačia ŽLA restrikcija ciklą. Jei skyrus kitą ciklą NA pasiekiamas antrą kartą, skirti Ebvallo su skirtinga ŽLA restrikcija.

[a] Progresuojančia liga laikoma situacija, kai pasiekiamas visiškas atsakas ciklo pabaigoje, o po jo bet kuriame paskesniame cikle pasiekiamas dalinis atsakas arba kitoks atsakas.

Stebėsena
Gyvybinius požymius rekomenduojama stebėti prieš pat kiekvieną Ebvallo injekciją, per 10 minučių po injekcijos pabaigos ir 1 valandą nuo injekcijos pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Praleista dozė
Jei pacientas dozę praleido, praleistą dozę reikia suleisti kuo greičiau.

Specialiosios populiacijos

Senyvi asmenys
Pacientams, kurių amžius ≥ 65 metai, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.1 skyrių). Ebvallo senyviems pacientams reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų ir inkstų funkcijos sutrikimas
Pacientams, kurių inkstų arba kepenų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija
Dozavimas ir vartojimas 2 metų ir vyresniems vaikams toks pat kaip ir suaugusiems pacientams.

Ebvallo saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Ebvallo skirtas tik leisti į veną.

Leidimas
- Praskiestą Ebvallo suleiskite kaip vienkartinę dozę į veną.
- Galutinio vaistinio preparato švirkštą prijunkite prie paciento intraveninio kateterio ir suleiskite per 5–10 min.
- Kai visas Ebvallo kiekis bus išstumtas iš švirkšto, intraveninę sistemą praplaukite ≥ 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.

Išsamios instrukcijos, kaip vaistinį preparatą ruošti, kaip elgtis įvykus atsitiktiniam sąlyčiui ir kaip tvarkyti atliekas, pateikiamos 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Reikia taikyti ląstelių pažangiosios terapijos vaistinių preparatų atsekamumo reikalavimus. Siekiant užtikrinti vaistinio preparato atsekamumą, reikia 30 metų po vaistinio preparato galiojimo laiko pabaigos saugoti jo pavadinimą, serijos numerį ir gydyto paciento vardą bei pavardę.

Naviko paūmėjimo reakcija (NPR)

NPR vartojant Ebvallo dažniausiai pasireiškė per pirmąsias dienas po gydymo. NPR yra su navikų vietomis susijusi ūminė uždegiminė reakcija, kuri gali pasireikšti kaip staigus ir skausmingas naviko padidėjimas arba ligos paveiktų limfmazgių padidėjimas. NPR simptomai gali būti panašūs į ligos progresavimo simptomus.

Sunkios NPR rizika yra tiems pacientams, kurių navikas prieš gydymą yra labai išplitęs. Priklausomai nuo naviko ar limfadenopatijos vietos gali kilti masės poveikio nulemtų komplikacijų (pvz., kvėpavimo sutrikimų ir kognityvinių sutrikimų), įskaitant gretimų anatominių struktūrų suspaudimą ir

(arba) obstrukciją. Tiems pacientams, kuriems dėl naviko vietos gali kilti komplikacijų, galima apsvarstyti galimybę prieš leidžiant Ebvallo skirti analgetikų, nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) arba vietinę radioterapiją. Reikia atidžiai stebėti, ar pacientams neatsirado NPR požymių ir simptomų, ypač pirmojo ciklo metu.

Transplantato prieš šeimininką liga (TPŠL)

Buvo pranešta apie TPŠL atvejus po gydymo Ebvallo. Tai gali būti susiję su tuo, kad gydant PTLL mažinama imunosupresantų dozė arba jų vartojimas nutraukiamas, o ne su tiesioginiu Ebvallo veikimu. Reikia įvertinti gydymo Ebvallo naudą ir galimos TPŠL riziką. Reikia stebėti, ar pacientams neatsiranda TPŠL požymių ir simptomų, tokių kaip odos išbėrimas, nenormalus kepenų fermentų aktyvumas kraujyje, gelta, pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir kraujingos išmatos.

Persodinto solidinio organo atmetimas

Buvo pranešta apie persodinto solidinio organo atmetimo atvejus po gydymo Ebvallo. Gydymas Ebvallo gali padidinti atmetimo reakcijų riziką persodintų solidinių organų recipientams. Tai gali būti susiję su tuo, kad gydant PTLL mažinama imunosupresantų dozė arba jų vartojimas nutraukiamas, o ne su tiesioginiu Ebvallo veikimu. Prieš pradedant gydymą reikia įvertinti gydymo Ebvallo naudą ir galimo persodinto solidinio organo atmetimo riziką. Pacientus reikia stebėti, ar neatsirado persodinto solidinio organo atmetimo požymių ir simptomų.

Persodintų kaulų čiulpų atmetimas

Gali kilti persodintų kaulų čiulpų atmetimo rizika dėl humoralinio arba ląstelinio imuniteto reakcijos. Klinikinių tyrimų metu apie persodintų kaulų čiulpų atmetimo atvejus nepranešta. Pacientus reikia stebėti, ar neatsirado persodintų kaulų čiulpų atmetimo požymių ir simptomų.

Citokinų išsiskyrimo sindromas (CIS)

Buvo pranešta apie CIS atvejus po gydymo Ebvallo. Pacientus reikia stebėti, ar neatsirado CIS požymių ir simptomų, tokių kaip karščiavimas, drebulys, hipotenzija ir hipoksija. Norint diagnozuoti CIS, reikia atmesti kitas sisteminio uždegiminio atsako priežastis, įskaitant infekciją. CIS reikia gydyti vadovaujantis gydytojo nuožiūra, atsižvelgiant į klinikinę paciento būklę.

Su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijęs neurotoksiškumo sindromas (IELSNS)

Buvo pranešta apie IELSNS atvejus po gydymo Ebvallo. Pacientus reikia stebėti, ar neatsirado IELSNS požymių ir simptomų, tokių kaip sumažėjęs sąmonės lygis, sumišimas, traukuliai ir galvos smegenų edema. Norint diagnozuoti IELSNS, reikia atmesti kitas priežastis.

Su infuzija susijusios reakcijos

Po Ebvallo injekcijos buvo pranešta apie su infuzija susijusias reakcijas, kaip antai apie karščiavimą ir nekardialinės kilmės krūtinės skausmą. Pacientus reikia stebėti bent 1 valandą po gydymo, ar neatsirado su infuzija susijusių reakcijų požymių ir simptomų.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją, gali pasireikšti dėl Ebvallo sudėtyje esančio dimetilsulfoksido (DMSO).

Infekcinių ligų sukėlėjų perdavimas

Ebvallo gaunamas iš žmonių donorų kraujo ląstelių. Donorai tikrinami ir jų atitinkamų užkrečiamųjų ligų sukėlėjų bei ligų (įskaitant HBV, HCV ir ŽIV) testų rezultatai buvo neigiami. Nors tabelekleucelo serijos buvo tiriamos dėl sterilumo, mikoplazmų ir atsitiktinių sukėlėjų, išlieka infekcinių ligų sukėlėjų perdavimo rizika.

Kai kurios tabelekleucelo serijos gaminamos iš donorų, kurių citomegalo viruso (CMV) testo rezultatas yra teigiamas. Visos serijos tiriamos siekiant užtikrinti, kad jose nebūtų atsitiktinių sukėlėjų, įskaitant CMV. Klinikinių tyrimų metu, kai tinkamos serijos, gautos iš CMV seroneigiamų donorų, nebuvo galima gauti, CMV neigiamiems pacientams buvo skiriamos iš CMV teigiamų donorų gautos tabelekleucelo serijos; šioje subpopuliacijoje serokonversijos atvejų nepastebėta.

Todėl Ebvallo leidžiantys sveikatos priežiūros specialistai privalo stebėti, ar pacientams po gydymo nepasireiškia infekcijų požymių ir simptomų, ir prireikus taikyti atitinkamą gydymą.

Kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorystė

Ebvallo gydyti pacientai negali būti kraujo, organų, audinių ir ląstelių donorais transplantacijai.

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Senyvi pacientai

Duomenų apie senyvus pacientus yra nedaug. Remiantis turimais duomenimis, senyviems (≥ 65 metų) pacientams gali būti didesnė sunkių nepageidaujamų reiškinių, dėl kurių gali reikėti hospitalizacijos ir (arba) užsitęsusios hospitalizacijos, pasireikšti psichikos sutrikimų, kraujagyslių sutrikimų, infekcijų ir infestacijų, rizika. Ebvallo senyviems pacientams reikia vartoti atsargiai.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Gydymas imunosupresantais ir citotoksiniais vaistiniais preparatais

Ebvallo veiksmingumui įtakos gali turėti tam tikri kartu arba neseniai vartoti vaistiniai preparatai, įskaitant chemoterapiją (sisteminę arba leidžiamą į povoratinklinę ertmę), antikūnais prieš T ląsteles pagrįstą terapiją, ekstrakorporalinę fotoferezę arba brentuksimabo vedotiną. Ebvallo reikia skirti tik po pakankamo tokių medžiagų pasišalinimo iš organizmo laikotarpio.

Pacientams, ilgai gydomiems kortikosteroidais, šių vaistinių preparatų dozę reikia sumažinti iki kliniškai saugaus ir tinkamo lygio; rekomenduojama skirti ne didesnę nei 1 mg/kg prednizono ar lygiaverčio kortikosteroido paros dozę. Ebvallo poveikis nebuvo įvertintas pacientams, vartojantiems didesnę nei 1 mg/kg prednizono ar lygiaverčio kortikosteroido paros dozę.

Klinikinių tyrimų metu pacientai buvo gydomi mažiausiomis ciklosporino, takrolimuzo, sirolimuzo ir kitų imunosupresantų dozėmis, kurios buvo laikomos kliniškai saugiomis ir tinkamomis.

Antikūnai prieš CD20

Kadangi *in vitro* apibūdinimo duomenys parodė, kad tabelekleucelo paviršiuje CD20 ekspresijos nėra, todėl nesitikima, jog gydymas antikūnais prieš CD20 turėtų įtakos tabelekleucelo aktyvumui.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie tabelekleucelo vartojimą nėštumo metu nėra. Tabelekleucelo toksinio poveikio reprodukcijai ir vystymuisi tyrimų su gyvūnais neatlikta. Nežinoma, ar tabelekleucelą skiriant nėštumo metu, jis gali patekti į vaisiaus organizmą ir pakenkti vaisiui. Ebvallo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu arba vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių. Nėščiąsias reikia įspėti dėl galimos rizikos vaisiui.

Nepakanka ekspozicijos duomenų, kad būtų galima pateikti rekomendacijas apie kontracepcijos taikymo trukmę po gydymo Ebvallo.

Žindymas

Nežinoma, ar tabelekleucelas išsiskiria į motinos pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Žindančias moteris reikia įspėti apie galimą riziką žindomam kūdikiui. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/ susilaikyti nuo gydymo tabelekleucelu.

Vaisingumas

Duomenų apie tabelekleucelo poveikį vaisingumui nėra.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ebvallo gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai, pvz., sukelia svaigulį, nuovargį (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo karščiavimas (31,1 %), viduriavimas (26,2 %), nuovargis (23,3 %), pykinimas (18,4 %), anemija (16,5 %), sumažėjęs apetitas (15,5 %), hiponatremija (15,5 %), pilvo skausmas (14,6 %), sumažėjęs neutrofilų kiekis (14,6 %), sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis (14,6 %), padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas (13,6 %), vidurių užkietėjimas (12,6 %), padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas (11,7 %), padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje (11,7 %), hipoksija (11,7 %), dehidratacija (10,7 %), hipotenzija (10,7 %), nosies užgulimas (10,7 %) ir išbėrimas (10,7 %). Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos buvo naviko paūmėjimo reakcija (1 %) ir transplantato prieš šeimininką liga (4,9 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Saugumo duomenų bazę sudaro 340 pacientų (sergančių EBV^+ PTLL ir kitomis su EBV susijusiomis ligomis) duomenys, gauti iš klinikinių tyrimų, vykdant išplėstinės prieigos protokolą ir vilties vaistinių preparatų naudojimą. Nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo apskaičiuotas 103 pacientams, dalyvavusiems ALLELE tyrime ir EBV-CTL-201 tyrime, kuriame buvo renkami duomenys apie visus (sunkius ir nesunkius) reiškinius. Likusioje klinikinių tyrimų programos dalyje buvo renkami tik duomenys apie sunkius reiškinius. Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta klinikinių tyrimų metu, pateiktos toliau 2 lentelėje. Jos išvardytos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas (≥ 1/10); dažnas (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10); nedažnas (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100); retas (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000); labai retas (< 1/10 000).

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos vartojant Ebvallo

Organų sistemų klasė (OSK)	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija Odos infekcija	Dažnas Dažnas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Skausmas naviko vietoje Naviko paūmėjimo reakcija	Dažnas Dažnas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija Karštinė neutropenija	Labai dažnas Dažnas
Imuninės sistemos sutrikimai	Transplantato prieš šeimininką liga[a]	Dažnas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas Hiponatremija Dehidratacija Hipomagnezemija Hipokalemija Hipokalcemija	Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Dažnas Dažnas Dažnas
Psichikos sutrikimai	Sumišimo būsena Delyras Dezorientacija	Dažnas Dažnas Dažnas
Nervų sistemos sutrikimai	Svaigulys Galvos skausmas Sumažėjęs sąmonės lygis Mieguistumas Periferinė sensorinė neuropatija	Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas
Širdies sutrikimai	Tachikardija	Dažnas
Kraujagyslių sutrikimai	Hipotenzija Karščio pylimas Cianozė	Labai dažnas Dažnas Dažnas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Hipoksija Nosies užgulimas Švokštimas Pneumonitas Viršutinių kvėpavimo takų kosulio sindromas Kraujavimas iš plaučių	Labai dažnas Labai dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Pykinimas Pilvo skausmas[b] Vidurių užkietėjimas Kolitas Pilvo pūtimas Dujų kaupimasis žarnyne Dischezija	Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Išbėrimas[c] Niežėjimas Odos opa Odos hipopigmentacija	Labai dažnas Dažnas Dažnas Dažnas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Raumenų silpnumas Artralgija Nugaros skausmas Mialgija Artritas Sąnarių sustingimas Minkštųjų audinių nekrozė	Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Karščiavimas Nuovargis Drebulys Krūtinės skausmas[d] Skausmas Lokali edema Bendros fizinės sveikatos būklės pablogėjimas	Labai dažnas Labai dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas

Organų sistemų klasė (OSK)	Nepageidaujama reakcija	Dažnis
Tyrimai	Sumažėjęs neutrofilų kiekis Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių kiekis Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas Padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje Sumažėjęs limfocitų kiekis Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje Padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje Sumažėjęs trombocitų kiekis Sumažėjęs fibrinogeno kiekis kraujyje	Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Labai dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas Dažnas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Edema po procedūros	Dažnas

[a] Transplantato prieš šeimininką liga (TPŠL) apima TPŠL virškinimo trakte, TPŠL kepenyse, makulopapulinį išbėrimą (odos TPŠL).
[b] Pilvo skausmas apima pilvo skausmą, diskomforto pojūtį pilve, apatinės pilvo dalies skausmą.
[c] Išbėrimas apima išbėrimą, eriteminį išbėrimą, makulopapulinį išbėrimą, pustulinį išbėrimą.
[d] Krūtinės skausmas apima skeleto ir raumenų skausmą krūtinėje ir nekardialinės kilmės krūtinės skausmą.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Naviko paūmėjimo reakcija (NPR)
NPR pasireiškė 1 pacientui (1 %). Šis reiškinys buvo 3 laipsnio, pacientas pasveiko. Reakcija pasireiškė dozės vartojimo dieną ir truko 60 parų.

Transplantato prieš šeimininką liga (TPŠL)
TPŠL pasireiškė 5 (4,9 %) pacientams. Dviem (40 %) pacientams pasireiškė 1 laipsnio, 1 pacientui (20 %) – 2 laipsnio, 1 pacientui (20 %) – 3 laipsnio ir 1 pacientui (20 %) – 4 laipsnio reiškiniai. Apie mirtinus įvykius nepranešta. Keturi (80 %) pacientai nuo TPŠL pasveiko. Laiko iki ligos pradžios mediana buvo 42 paros (intervalas: nuo 8 iki 44 parų). Trukmės mediana buvo 35 paros (intervalas: nuo 7 iki 133 parų).

Imunogeniškumas

Vartojant Ebvallo gali pasireikšti imunogeniškumas. Šiuo metu nėra duomenų, rodančių, kad galimas imunogeniškumas Ebvallo turėtų įtakos saugumui ar veiksmingumui.

Vaikų populiacija

Duomenų apie vaistinio preparato vartojimą vaikams yra nedaug (žr. 5.1 skyrių). Aštuoni pacientai buvo nuo ≥ 2 iki < 6 metų amžiaus, 16 pacientų buvo nuo ≥ 6 iki < 12 metų amžiaus, 17 pacientų buvo nuo ≥ 12 iki < 18 metų amžiaus. Vaikams pasireiškiančių nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas buvo panašūs kaip ir suaugusiesiems. Sunkios padidėjusio alaninaminotransferazės aktyvumo, padidėjusio aspartataminotransferazės aktyvumo ir osteomielito nepageidaujamos reakcijos pasireiškė tik vaikams.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Duomenų apie Ebvallo perdozavimą nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti priešvėžiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – L01XL09.

Veikimo mechanizmas

Ebvallo yra EBV specifinė alogeninė T ląstelių imunoterapija, nukreipta prieš EBV infekuotas ląsteles ir jas pašalinanti žmogaus leukocitų antigeno (ŽLA) restrikcijos būdu. Ebvallo veikimo mechanizmas lygiavertis tam, kuriuo pasižymi endogeninės cirkuliuojančios donorų, iš kurių buvo gautas vaistinis preparatas, T ląstelės. Kiekvienos Ebvallo kloninės populiacijos T ląstelių receptoriai atpažįsta EBV peptidą komplekse su specifine ŽLA molekule ant tikslinių ląstelių paviršiaus (ŽLA apribotas alelis), todėl vaistinis preparatas pasižymi citotoksiniu poveikiu EBV infekuotoms ląstelėms.

Farmakodinaminis poveikis

Daugelio klinikinių tyrimų metu suleidus Ebvallo sisteminis IL-1β, IL-2, IL-6 ir TNFα citokinų kiekis reikšmingai nesikeitė, palyginti su pradiniu lygiu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

ALLELE yra tebevykstantis daugiacentris atvirasis vienos grupės III fazės tyrimas, kuriame dalyvauja 43 suaugusieji ir vaikai, sergantys EBV^+ PTLL po solidinio organo persodinimo (SOP) arba kraujodaros ląstelių transplantacijos (KLT), kuriems ankstesnis gydymas buvo nesėkmingas. Pacientai buvo suskirstyti į iš anksto nustatytas kohortas pagal transplantacijos tipą ir ankstesnio EBV+ PTLL gydymo nesėkmę. SOP kohortą (29 pacientai) sudarė pacientai po SOP, kuriems monoterapija rituksimabu buvo nesėkminga (13 pacientų), ir pacientai po SOP, kuriems gydymas rituksimabu ir chemoterapija buvo nesėkmingas (SOP-R+C, 16 pacientų). KLT kohortą (14 pacientų) sudarė pacientai po KLT, kuriems gydymas rituksimabu buvo nesėkmingas. Į tyrimą galėjo būti įtraukti pacientai, kuriems anksčiau buvo atliktas KLT arba SOP (inkstų, kepenų, širdies, plaučių, kasos, plonosios žarnos ar bet kokio derinio persodinimas), buvo biopsija patvirtinta EBV^+ PTLL diagnozė su radiografiškai išmatuojama liga, ir kuriems EBV^+ PTLL gydymas rituksimabo monoterapija arba rituksimabu ir bet kokiu kartu ar nuosekliai skiriamu chemoterapiniu preparatu buvo nesėkmingas. Ciklofosfamidas, doksorubicino hidrochloridas, vinkristino sulfatas ir prednizonas buvo dažniausiai vartojamas chemoterapinių preparatų derinys. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, sergantys ≥ 2 laipsnio transplantato prieš šeimininką liga (TPŠL), aktyviąja centrinės nervų sistemos (CNS) PTLL, Berkito limfoma, klasikine Hodžkino limfoma ar bet kuria kita T ląstelių limfoma. Pacientai po paskutinės Ebvallo dozės iki 30 dienų gavo standartinį profilaktinį antivirusinį gydymą. SOP-R+C ir KLT nurodytų kohortų demografinių duomenų ir pradinių charakteristikų santrauka pateikiama 3 lentelėje.

3 lentelė. ALLELE tyrimo SOP-R+C ir KLT kohortų demografinių duomenų ir pradinių charakteristikų santrauka

	Ebvallo SOP EBV^+ PTLL[a,b]	**Ebvallo KLT EBV^+ PTLL[a]**
	Po rituksimabo ir chemoterapijos (N = 16)	**Po rituksimabo (N = 14)**
Amžius		
Metų mediana (min., maks.)	39,2 (16,7; 81,5)	51,9 (3,2; 73,2)
Vyrai, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
ECOG balas (amžius: ≥ 16)[c]		
Pacientų skaičius amžiaus grupėje	16	13
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)

	Ebvallo SOP EBV^{+} PTLL[a,b]	Ebvallo KLT EBV^{+} PTLL[a]
	Po rituksimabo ir chemoterapijos (N = 16)	**Po rituksimabo (N = 14)**
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Trūksta duomenų	1 (6,3)	0
Lanskio balas (amžius: < 16)[c]		
Pacientų skaičius amžiaus grupėje	0	1
Lanskio balas < 60	0	0
Lanskio balas ≥ 60	0	1 (100)
Padidėjęs LDH aktyvumas (amžius: ≥ 16), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
PTLL pritaikytas prognostinis indeksas[d] (amžius: ≥ 16), n (%)		
Maža rizika	1 (6,3)	1 (7,7)
Vidutinė rizika	6 (37,5)	6 (46,2)
Didelė rizika	8 (50,0)	6 (46,2)
Nežinoma	1 (6,3)	0
PTLL morfologija / histologija, n (%)		
DDBLL	10 (62,5)	10 (71,4)
Kita[e]	4 (25,0)	3 (21,4)
Plazmablastinė limfoma	2 (12,5)	1 (7,1)
Ekstranodalinė liga	13 (81,3)	9 (64,3)
Ankstesnės terapijos		
Ankstesnių sisteminių terapijų skaičiaus mediana (min., maks.)	2,0 (1; 5)	1,0 (1; 4)
Rituksimabo monoterapija, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Rituksimabo monoterapija kaip pirmaeilis gydymas, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Gydymo schema su chemoterapiniu preparatu[f], n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DDBLL = difuzinė didelių B ląstelių limfoma; EBV^{+} PTLL = Epšteino-Baro virusui teigiama potransplantacinė limfoproliferacinė liga; ECOG = Rytų jungtinė onkologijos grupė (angl. „Eastern Cooperative Oncology Group“); KLT = kraujodaros ląstelių transplantacija; LDH = laktatdehidrogenazė; maks. = maksimalus; min. = minimalus; SOP = solidinio organo persodinimas; SOP-R+C = pacientai po SOP, kuriems gydymas rituksimabu ir chemoterapija buvo nesėkmingas.

[a] Pacientams buvo skirta bent viena Ebvallo dozė.

[b] SOP tipai – tai inkstų, širdies, kepenų, plaučių, kasos, žarnyno ir keleto organų persodinimas.

[c] ECOG ir Lanskio balų procentai buvo pagrįsti pacientų skaičiumi atitinkamoje amžiaus grupėje.

[d] Ligos rizika pacientams, sergantiems PTLL, buvo vertinama tyrimo pradžioje naudojant PTLL pritaikytą prognostinį indeksą (pagal amžių, ECOG balą ir LDH aktyvumą serume).

[e] Tais atvejais, kai pagal morfologines savybes pacientų nebuvo galima aiškiai priskirti DDBLL arba plazmablastinės limfomos kategorijai, jie buvo priskirti kategorijai „Kita“ ir atitiko PTLL.

[f] Chemoterapijos schemos taip pat galėjo būti derinamos su rituksimabu ar kitais imunoterapiniais vaistiniais preparatais.

Pagrindinė veiksmingumo vertinamoji baigtis buvo objektyvaus atsako dažnis (OAD) pagal onkologinio atsako nepriklausomo vertintojo (OANV) išvadą, taikant Lugano klasifikavimo kriterijus su modifikuotais limfomos atsako į imunomoduliuojančią terapiją vertinimo kriterijais (LYRIC). OAD buvo vertinamas suleidus Ebvallo su iki 2 skirtingų ŽLA restrikcijų (pakeitus vieną restrikciją). Ebvallo kiekvienam pacientui parinktas iš turimų vaistinio preparato atsargų, atsižvelgiant į atitinkamą ŽLA restrikciją. Gydymo planą sudarė 2×10^6 gyvybingų T ląstelių/kg intraveninės Ebvallo injekcijos 1, 8 ir 15-ąją dienomis, po to vykdant stebėjimą iki 35 dienos, kurio metu atsakas buvo įvertintas maždaug 28 dieną. Pacientams skirtų Ebvallo ciklų skaičius buvo nustatytas pagal atsaką į gydymą, kaip nurodyta 1 lentelėje (žr. 4.2 skyrių). Septyniolikai (39,5 %) pacientų reikėjo gydymo Ebvallo serija, turinčia skirtingą ŽLA restrikciją (restrikcijos pakeitimas). Iš šių 17 pacientų 15 buvo vieną kartą pakeista restrikcija, 2 pacientams buvo 2 kartus pakeista restrikcija ir 5 (29,4 %) pacientai pirmąjį atsaką pasiekė po pirmojo restrikcijos pakeitimo. SOP-R+C ir KLT nurodytų kohortų veiksmingumo rezultatų santrauka pateikiama 4 lentelėje.

4 lentelė. ALLELE tyrimo SOP-R+C ir KLT kohortų veiksmingumo rezultatų santrauka

	Ebvallo SOP EBV$^+$ PTLL[a]	Ebvallo KLT EBV$^+$ PTLL[a]
	Po rituksimabo ir chemoterapijos (N = 16)	**Po rituksimabo (N = 14)**
Objektyvaus atsako dažnis[b, c], n (%) **95 % PI**	9 (56,3) 29,9; 80,2	7 (50,0) 23,0; 77,0
Geriausias bendrasis atsakas[c], n (%)		
Visiškas atsakas	5 (31,3)	6 (42,9)
Dalinis atsakas	4 (25,0)	1 (7,1)
Stabili liga	0	3 (21,4)
Progresuojanti liga	4 (25,0)	2 (14,3)
Neįvertinama	3 (18,8)	2 (14,3)
Laikas iki atsako[c] (pirmojo visiško ar dalinio atsako nustatymas)		
Laiko iki atsako mediana (min., maks.) mėnesiais	1,1 (0,7; 4,1)	1,0 (1,0; 4,7)
Atsako trukmė[c]		
Atsako tolesnio stebėjimo mediana (min., maks.) mėnesiais	2,3 (0,8; 15,2)	15,9 (1,3; 23,3)
AT mediana mėnesiais (95 % PI)	15,2 (0,8; 15,2)	23,0 (15,9; NĮ)
Pacientai, kurių atsakas ilgalaikis (AT > 6 mėn.), n	4	6
Visiško atsako trukmės mediana mėnesiais (95 % PI)	14,1 (6,8; NĮ)	23,0 (15,9; NĮ)

PI = pasikliautinasis intervalas; AT = atsako trukmė; EBV$^+$ PTLL = Epšteino-Baro virusui teigiama potransplantacinė limfoproliferacinė liga; KLT = kraujodaros ląstelių transplantacija; KM = Kaplano ir Mejerio; maks. = maksimalus; min. = minimalus; NĮ = neįvertinama; SOP = solidinio organo persodinimas; SOP-R+C = pacientai po SOP, kuriems gydymas rituksimabu ir chemoterapija buvo nesėkmingas.
[a] Pacientams buvo skirta bent viena Ebvallo dozė.
[b] Objektyvaus atsako dažnis buvo pacientų, kuriems pasireiškė (visiškas arba dalinis) atsakas, dalis.
[c] Onkologinio atsako nepriklausomo vertintojo (OANV) įvertintas atsakas.

Specialiosios populiacijos

Senyvi asmenys
Remiantis ribotais duomenimis bendrų veiksmingumo skirtumų tarp ≥ 65 metų ir jaunesnių pacientų nepastebėta. Septyniolika pacientų buvo nuo ≥ 65 iki < 75 metų amžiaus, 3 pacientai buvo nuo ≥ 75 iki < 85 metų amžiaus, nė vienas pacientas nebuvo ≥ 85 metų amžiaus.

Vaikų populiacija
Ebvallo buvo gydomi 2 metų ir vyresni EBV$^+$ PTLL sergantys vaikai. Aštuoni pacientai buvo nuo ≥ 2 iki < 6 metų amžiaus, 16 pacientų buvo nuo ≥ 6 iki < 12 metų amžiaus, o 17 pacientų buvo nuo ≥ 12 iki < 18 metų amžiaus. Remiantis ribotais duomenimis veiksmingumo ir saugumo vaikams rezultatai atitiko suaugusiųjų rezultatus.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Ebvallo tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis su Epšteino-Baro virusu susijusiai potransplantacinei limfoproliferacinei ligai gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šis vaistinis preparatas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Suleidus Ebvallo, prieš EBV nukreiptų cirkuliuojančių citotoksinių T limfocitų kiekis vidutiniškai padidėja 1,33 karto nuo pradinio lygmens iki maksimalaus kiekio. Tiriamiesiems, kuriems pasireiškia atsakas, jų kiekis vidutiniškai padidėja 1,74 karto, o tiems, kuriems atsakas nepasireiškia, jų kiekis

vidutiniškai sumažėja 0,67 karto. Konkretus šio kitimo laikas skirtingiems pacientams būna labai nevienodas, tačiau buvo įrodyta, kad didžiausio kiekio reikšmė koreliuoja su atsaku į Ebvallo.

Ebvallo yra *ex vivo* išplėstas T ląstelių preparatas, kuris nėra genetiškai modifikuotas. Taigi, dėl preparato pobūdžio ir naudojimo paskirties įprastinių tyrimų, įskaitant absorbcijos, pasiskirstymo, metabolizmo ir išskyrimo tyrimus, atlikti nereikia.

Specialiosios populiacijos

Inkstų ir kepenų funkcijos sutrikimas
Tabelekleucelo saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra sunkus inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimas, neištirti. Tačiau inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimo įtaka tabelekleucelo farmakokinetikai laikoma labai mažai tikėtina.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ebvallo sudarytas iš žmogaus T ląstelių, kurios nėra genetiškai modifikuotos, todėl šio preparato toksikologinių savybių žmonėms tiksliai įvertinti ir numatyti atlikus *in vitro* tyrimus ir tyrimus su *ex vivo* arba *in vivo* modeliais negalima. Taigi, įprastiniai toksikologinių savybių, kancerogeniškumo, genotoksiškumo, mutageniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai su Ebvallo nebuvo atlikti.

EBV^+ PTLL tyrimai, atlikti su imuninės sistemos nepakankamumą turinčiais gyvūnais, neparodė jokių akivaizdžių toksiškumo (pvz., sumažėjusio aktyvumo arba svorio mažėjimo) požymių, susijusių su vienkartine Ebvallo doze.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dimetilsulfoksidas
Žmogaus serumo albuminas
Fosfatinis buferinis fiziologinis tirpalas

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

6 metai, kai laikomas skysto azoto garuose ≤ –150 °C temperatūroje. Ant flakono nurodyta vaistinio preparato serijos pagaminimo data (MFD). Tinkamumo laikas nurodytas serijos informaciniame lape (SIL) ir ant dėžutės.

Vaistinį preparatą reikia atšildyti ir praskiesti per 1 valandą nuo atšildymo pradžios. Vaistinį preparatą reikia suleisti per 3 valandas nuo atšildymo pradžios (žr. 6.6 skyrių).
Ebvallo sudėtyje yra 10 % dimetilsulfoksido (DMSO). Atšildžius Ebvallo reikia kuo greičiau suleisti pacientui.

Atšildžius ir praskiedus vaistą laikyti nuo 15 °C iki 25 °C temperatūroje. Saugoti nuo šviesos. Negalima pakartotinai užšaldyti. Negalima švitinti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Ebvallo dėžutę reikia laikyti skysto azoto garuose ≤ –150 °C temperatūroje iki pat paruošimo leisti. Pateikta skysto azoto garų pakuotės dėžutė gali palaikyti tinkamą temperatūrą nuo pakuotės užsandarinimo iki suplanuotos dozės suleidimo. Temperatūrą reikia reguliariai stebėti. Trys iki –80 °C temperatūros svyravimai leistini.

Atitirpinto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Ebvallo tiekiamas 2 ml flakonuose su cikloolefino kopolimero kamščiu ir termoplastinio elastomero uždoriu, kuriuose yra 1 ml pacientui suleidžiamo ląstelių dispersijos tūrio.

Dėžutėje yra įvairus flakonų skaičius (nuo 1 flakono iki 6 flakonų), priklausomai nuo pacientui reikalingos dozės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Ebvallo ruošiantys sveikatos priežiūros specialistai privalo imtis atitinkamų atsargumo priemonių (mūvėti pirštines ir naudoti akinius), kad išvengtų galimo infekcinių ligų perdavimo.

Paruošimas prieš leidžiant

Paciento tapatybės duomenys turi sutapti su paciento identifikatoriais (PFPIN ir įstaigos paciento ID), nurodytais pridėtame Ebvallo serijos informaciniame lape (SIL) ir ant dėžutės. Būtina sutikrinti vaistinio preparato duomenis su paciento duomenimis: informaciją SIL reikia sutikrinti su 1) dėžute (PFPIN ir FDP numeriais) ir 2) flakono etikete (serijos numeriu ir donoro ID). Ebvallo neruoškite ir neleiskite, jei negalima patvirtinti paciento tapatybės arba vaistinio preparato informacijos negalima sutikrinti su paciento informacija. Prieš atšildydami įsitikinkite, kad reikiama dozė buvo apskaičiuota (žr. 4.2 skyrių), yra visos dozei paruošti reikalingos medžiagos, o pacientas yra vietoje ir buvo kliniškai ištirtas.

Medžiagos, reikalingos dozei paruošti

- Sterilūs švirkštai:
  - dozavimo švirkštas (pasirinkite tokio dydžio švirkštą, į kurį tilptų reikiamas kiekis skiediklio [žr. skyrių *Skiediklio paruošimas*] ir ląstelių dispersijos tūris);
  - vaistinio preparato įtraukimo švirkštas [pasirinkite tokio dydžio švirkštą, kuriuo būtų galima tinkamai išmatuoti ir į kurį tilptų apskaičiuotas reikiamas ląstelių dispersijos tūris (žr. 4.2 skyrių)].
- Skiediklis (sterilus, nepirogeniškas, kelių elektrolitų injekcinis tirpalas, 1 tipo, pH 7,4).
- Aseptiniai prietaisai vaistiniam preparatui perkelti (18 dydžio nefiltruotos švirkšto adatos, „Luer Lock“ adapteris, „Luer Lock“ dangtelis).

Skiediklio paruošimas

- Pasirinkite tinkamą skiediklio tūrį (30 ml, jei paciento svoris ≤ 40 kg; 50 ml, jei paciento svoris > 40 kg).
- Į dozavimo švirkštą aseptinėmis sąlygomis įtraukite pasirinktą skiediklio tūrį.

Atšildymas

- Ebvallo pradėti atšildyti galima tik pacientui atvykus į vietą ir jį kliniškai ištyrus.
- Išimkite dėžutę iš ≤ –150 °C temperatūros skysto azoto garų.

- Atšildant, užšaldytą (-us) Ebvallo flakoną (-us) reikia įdėti į sterilų maišelį, kad jis (jie) būtų apsaugotas (-i) nuo užteršimo, ir atšildyti vertikalioje padėtyje, 37 °C temperatūros vandens vonelėje arba sausoje atšildymo kameroje.
- Užsirašykite atšildymo laiko pradžią. Vaistiniam preparatui atšylant, švelniai sukiokite preparato flakoną (-us), kol apžiūrėję įsitikinsite, kad jis visiškai atšilo (maždaug 2,5–15 min.). Atšilusį vaistinį preparatą reikia nedelsiant išimti iš atšildymo prietaiso.
- Dozę paruošti būtina per 1 valandą nuo atšildymo pradžios.
- Atšildyto ar paruošto vaistinio preparato negalima pakartotinai užšaldyti. Negalima švitinti.

Skiedimas ir dozės paruošimas
- Flakoną (-us) švelniai apverskite, kol ląstelių dispersija susimaišys.
- Reikiamą ląstelių dispersijos tūrį iš pateikto (-ų) vaistinio preparato flakono (-ų) aseptinėmis sąlygomis įtraukite į vaistinio preparato įtraukimo švirkštą su 18 dydžio nefiltruota adata (žr. 4.2 skyrių).
- Ląstelių dispersiją iš vaistinio preparato įtraukimo švirkšto aseptinėmis sąlygomis perkelkite į dozavimo švirkštą (prieš tai pripildytą skiediklio). Įsitikinkite, kad iš vaistinio preparato įtraukimo švirkšto buvo perkeltas visas turinys.
- Patikrinkite praskiestą Ebvallo dozavimo švirkšte: ląstelių dispersija turi būti pusiau skaidrus, drumstas tirpalas. Jei atsiranda matomų gumulėlių, tirpalą toliau švelniai maišykite. Ląstelinės medžiagos gumulėliai, švelniai maišant rankomis, turėtų ištirpti.
- Ruošdami dozę ir leisdami Ebvallo laikykite nuo 15 °C iki 25 °C temperatūroje. Dozę paruošti būtina per 1 valandą nuo atšildymo pradžios. Vaistinį preparatą reikia suleisti per 3 valandas nuo atšildymo pradžios. Ebvallo sudėtyje yra 10 % dimetilsulfoksido (DMSO). Atšildžius Ebvallo reikia kuo greičiau suleisti pacientui.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju

Atsitiktinio sąlyčio atveju reikia laikytis vietinių žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo gairių, kurios gali apimti reikalavimą užterštą odą nuplauti ir nusivilkti užterštus drabužius. Darbo paviršius ir medžiagas, kurie galėjo liestis su Ebvallo, būtina nukenksminti tinkamu dezinfekantu.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietėsi su Ebvallo (kietąsias ir skystąsias atliekas), privaloma tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamąsias atliekas, laikantis vietinių žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1700/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. gruodžio 16 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

II PRIEDAS

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

Fujifilm Diosynth Biotechnologies California
2430 Conejo Spectrum Street
Thousand Oaks, CA 91320
JAV

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąraše (*EURD* sąraše), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS REGISTRACIJOS IŠIMTINĖMIS SĄLYGOMIS ATVEJU

Registracijos išimtinėmis sąlygomis atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14 straipsnio 8 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	**Terminas**
Registruotojas, siekdamas užtikrinti tinkamą pacientų, sergančių EBV^+ PTLL, gydymo tabelekleucelu saugumo ir veiksmingumo stebėjimą, kasmet pateikia visą naują informaciją apie tabelekleucelo saugumą ir veiksmingumą.	Kasmet (su pakartotiniu vertinimu)
Neintervencinis poregistracinis saugumo tyrimas (PST): stebimasis poregistracinis saugumo tyrimas, skirtas tabelekleucelo saugumui ir veiksmingumui realios klinikinės praktikos sąlygomis Europoje pacientams, sergantiems Epšteino-Baro virusui teigiama potransplantacine limfoproliferacine liga, aprašyti.	Protokolo pateikimas: per 3 mėnesius nuo registracijos dienos Tyrimo pažangos ataskaitos: kasmet (su pakartotiniu metiniu vertinimu)
Siekiant toliau apibūdinti ilgalaikį tabelekleucelo veiksmingumą ir saugumą pacientams, sergantiems EBV+ PTLL, rinkodaros teisės turėtojas turi pateikti galutinius vykstančio tyrimo ATA129-EBV-302 rezultatus: daugiacentris atvirasis III fazės tyrimas, kurio metu vertinamas tabelekleucelo veiksmingumas tiriamiesiems, kuriems atliktas solidinio organo persodinimas arba kraujodaros ląstelių transplantacija ir kurie serga su Epšteino-Baro virusu susijusia potransplantacine limfoproliferacine liga, o gydymas rituksimabu arba rituksimabu ir chemoterapiniu preparatu buvo nesėkmingas.	Tarpinės ataskaitos: su pakartotiniu metiniu vertinimu Galutinė klinikinio tyrimo ataskaita: 2027 m. gruodžio mėn.

III PRIEDAS

ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ebvallo $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ ląstelių/ml injekcinė dispersija
tabelekleucelas (EBV specifinės gyvybingos T ląstelės)

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Epšteino-Baro virusui (EBV) specifinių alogeninių T ląstelių imunoterapija. Kiekviename flakone yra 1 ml pacientui suleidžiamo tūrio, kurio koncentracija yra $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ gyvybingų T ląstelių viename injekcinės dispersijos mililitre.
Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus ląstelių.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dimetilsulfoksidas, žmogaus serumo albuminas, fosfatinis buferinis fiziologinis tirpalas. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinė dispersija

Dėžutėje yra viena dozė (nuo 1 flakono iki 6 flakonų), priklausomai nuo pacientui reikalingos dozės.
Kiekviename flakone yra 1 ml pacientui suleidžiamo tūrio.
Paciento dozę apskaičiuokite pagal faktinę koncentraciją ir serijos informacijos lapą (SIL).

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Flakoną (-us) atšildykite tik tada, kai pacientas bus atvykęs į vietą ir lauks dozės.
Prieš atšildydami įsitikinkite, kad įvykdytos šios sąlygos.
1. Patvirtinti paciento identifikatoriai ir vaisto sutikrinimas su paciento duomenimis.
2. Dozės skaičiavimai baigti.
3. Reikalingos medžiagos paruoštos.
4. Pacientas paruoštas dozei suleisti.
Praskiedus leisti į veną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti užšaldytą skysto azoto garuose ≤ –150 °C temperatūroje iki pat paruošimo leisti. Negalima pakartotinai užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą arba atliekas tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų dėl iš žmogaus gautų medžiagų atliekų tvarkymo.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1700/001

13. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

PFPIN:
Įstaigos paciento ID:
Serijos numeris:
FDP numeris:
Flakonų skaičius:
Faktinė koncentracija: X,X × 10^7 gyvybingų T ląstelių/ml
Donoro ID:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

Duomenys nebūtini.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

Duomenys nebūtini.

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Ebvallo $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ ląstelių/ml injekcinė dispersija
tabelekleucelas (EBV specifinės gyvybingos T ląstelės)
Leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS, DONACIJA IR PREPARATO KODAI

Serija XXXXXXXXXX
Donoro ID XXXX-XXXX-X

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 ml

6. KITA

MFD
Autologinis

INFORMACIJA SERIJOS INFORMACINIAME LAPE (SIL), PRIDEDAMAME PRIE KIEKVIENOS VIENAM PACIENTUI SKIRTOS SIUNTOS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ebvallo $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ ląstelių/ml injekcinė dispersija
tabelekleucelas (EBV specifinės gyvybingos T ląstelės)

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Epšteino-Baro virusui (EBV) specifinių alogeninių T ląstelių imunoterapija. Kiekviename flakone yra 1 ml pacientui suleidžiamo tūrio, kurio koncentracija yra $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ gyvybingų T ląstelių viename injekcinės dispersijos mililitre.
Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus ląstelių.

Paciento dozę reikia apskaičiuoti pagal toliau nurodytą faktinę koncentraciją

3. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI) IR VAISTINIO PREPARATO DOZĖ

PACIENTO DOZĖS APSKAIČIAVIMAS

Naudotinas skiediklio tūris (ml) _____

Paciento svoris (kg) _____

× tikslinė dozė (2×10^6 gyvybingų T ląstelių/kg) =

Gyvybingų T ląstelių kiekis, kurį reikia suleisti _____

÷

Faktinė koncentracija (gyvybingų T ląstelių/ml) _____

=

Reikalingas atitirpintos ląstelių dispersijos tūris (ml) _____

4. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Flakoną (-us) atšildykite tik tada, kai pacientas bus atvykęs į vietą ir lauks dozės.
Prieš atšildydami įsitikinkite, kad įvykdytos šios sąlygos.
1. Patvirtinti paciento identifikatoriai ir vaisto sutikrinimas su paciento duomenimis.
2. Dozės skaičiavimai baigti.
3. Reikalingos medžiagos paruoštos.
4. Pacientas paruoštas dozei suleisti.
Praskiedus leisti į veną.

5. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Išsaugokite šį dokumentą ir jį turėkite, kai ruošitės Ebvallo injekcijai.

6. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti užšaldytą skysto azoto garuose ≤ –150 °C temperatūroje iki pat paruošimo leisti. Negalima pakartotinai užšaldyti

Saugumą ir vaistinio preparato kokybę gabenimo metu stebi gabenimo ir siuntimo paslaugų teikėjai. Ruošiant dozę būtina patvirtinti, kad vaistinis preparatas laikomas ≤ –150 °C temperatūroje. Be to, būtina sutikrinti vaistinio preparato duomenis su paciento duomenimis: šiame dokumente pateikiamą informaciją reikia sutikrinti su 1) dėžute (PFPIN ir FDP numeriais) ir 2) flakono etikete (serijos numeriu ir donoro ID).

7. TINKAMUMO LAIKAS IR KITA SERIJOS INFORMACIJA

INFORMACIJA APIE TIEKIAMĄ SERIJĄ

Toliau nurodyta serija buvo pagaminta ir įtraukta į šią siuntą.

Serijos numeris		
Donoro ID		
Gatavo vaistinio preparato (GVP) numeris		
Flakonų skaičius		
Faktinė koncentracija (gyvybingų ląstelių/ml)		
Tinkamumo laikas		
Donoro / donorinių ląstelių citomegaloviruso (CMV) žymenys	IgM antikūnai	
	IgG antikūnai	
	Nukleorūgščių tyrimas (NAT)	

VAISTINIO PREPARATO ŽLA PROFILIS (restrikcijos **paryškintu raudonu** šriftu)

ŽLA	ALELIS 1	ALELIS 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

8. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Šio vaisto sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Nesuvartotą vaistą arba atliekas tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų dėl iš žmogaus gautų medžiagų atliekų tvarkymo.

9. DONACIJA IR PREPARATO KODAI

PACIENTO INFORMACIJA

„Pierre Fabre“ paciento identifikacijos numeris (PFPIN)	
Įstaigos paciento identifikacija	
Paciento svoris (kg)	
SEC	

10. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Prancūzija

11. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/22/1700/001

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Ebvallo 2,8 × 10^7 – 7,3 × 10^7 ląstelių/ml injekcinė dispersija
tabelekleucelas (EBV specifinės gyvybingos T ląstelės)

▼Vykdoma papildoma šio vaisto stebėsena. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.
- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ebvallo ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš skiriant Ebvallo
3. Kaip skiriamas Ebvallo
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ebvallo
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ebvallo ir kam jis vartojamas

Ebvallo sudėtyje yra veikliosios medžiagos tabelekleucelo.

Tabelekleucelas yra alogeninės T ląstelių imunoterapijos vaistas. Jis vadinamas alogeninės imunoterapijos vaistu dėl to, kad šiam vaistui gaminti naudojamos kraujo ląstelės gaunamos iš donorų, kurie nėra susiję su gydomu pacientu. Ebvallo gaminamas laboratorijoje iš T ląstelių (tam tikros rūšies baltųjų kraujo ląstelių), gautų iš sveiko donoro, turinčio imunitetą Epšteino-Baro virusui. Šios ląstelės buvo parinktos konkrečiam pacientui, kuriam skiriamas Ebvallo. Ebvallo leidžiamas į veną.

Ebvallo vartojamas retos rūšies vėžiui, vadinamam Epšteino-Baro virusui teigiama potransplantacinė limfoproliferacinė liga (EBV^+ PTLL), gydyti suaugusiesiems ir vaikams (2 metų ir vyresniems). Kai kuriems žmonėms ši liga gali pasireikšti praėjus keliems mėnesiams ar metams po persodinimo. Prieš pacientams leidžiant Ebvallo, nuo šios ligos jie turėjo būti gydomi kitais vaistais, pvz., monokloniniais antikūnais arba chemoterapija.

2. Kas žinotina prieš skiriant Ebvallo

Ebvallo vartoti draudžiama
- jeigu yra alergija tabelekleucelui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu galvojate, kad galite būti alergiški, kreipkitės į gydytoją.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės
Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš Jums skiriant Ebvallo, jeigu:
- Jums buvo persodintas visas organas arba kaulų čiulpai – kad gydytojas galėtų stebėti, ar neatsiranda transplantato atmetimo požymių ir simptomų;
- esate 65 metų ar vyresni, kad gydytojas galėtų stebėti, ar neatsiranda sunkus šalutinis poveikis. Ebvallo senyviems pacientams reikia vartoti atsargiai.

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju po Ebvallo suleidimo, jeigu:

- pasireiškia naviko paūmėjimo reakcijos požymių ir simptomų. Priklausomai nuo naviko vietos Ebvallo gali sukelti šalutinį poveikį, vadinamą naviko paūmėjimo reakcija. Navikas arba padidėję limfmazgiai gali staiga tapti skausmingi arba padidėti ir gali kelti problemų šalia naviko esantiems organams. Naviko paūmėjimo reakcija paprastai pasireiškia per pirmąsias kelias dienas po Ebvallo suleidimo. Po pirmųjų kelių dozių gydytojas stebės, ar Jūsų navikas arba limfmazgis nepadidėjo tiek, kad imtų kelti problemų. Gydytojas gali skirti kitų vaistų naviko paūmėjimo reakcijai gydyti arba ir (arba) jai išvengti;

- pasireiškia transplantato prieš šeimininką ligos (TPŠL) požymių ir simptomų. Tokie simptomai apima odos išbėrimą, nenormalų kepenų fermentų aktyvumą kraujyje, odos pageltimą, pykinimą, vėmimą, viduriavimą ir kruvinas išmatas;

- pasireiškia sunkios imuninės reakcijos, vadinamos citokinų išsiskyrimo sindromu (CIS), požymių ir simptomų, tokių kaip karščiavimas, drebulys, žemas kraujospūdis ir dusulys;

- pasireiškia sunkios imuninės reakcijos, vadinamos su imuninėmis efektorinėmis ląstelėmis susijusiu neurotoksiškumo sindromu (IELSNS), požymių ir simptomų, tokių kaip sąmonės sutrikimas, sumišimas, traukuliai ir galvos smegenų patinimas;

- pasireiškia su infuzija susijusių reakcijų, tokių kaip karščiavimas.

Ebvallo sudedamoji dalis, vadinama dimetilsulfoksidu (DMSO), gali sukelti alerginę reakciją. Gydytojas arba slaugytojas stebės, ar Jums nepasireiškia alerginės reakcijos požymių ir simptomų. Žr. 2 skyrių „Ebvallo sudėtyje yra natrio ir dimetilsulfoksido (DMSO)“.

Ebvallo tiriamas, ar jame nėra infekciją sukeliančių mikrobų, tačiau lieka nedidelis infekcijos pavojus. Gydytojas arba slaugytojas stebės, ar Jums nepasireiškia infekcijos požymių bei simptomų, ir prireikus skirs gydymą.

Po gydymo Ebvallo negalėsite būti kraujo, organų, audinių arba ląstelių donoru.

Kiti vaistai ir Ebvallo
Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Prieš Jums leidžiant Ebvallo pasakykite gydytojui arba slaugytojui, jei vartojate tokių vaistų kaip chemoterapija arba kortikosteroidai. Jeigu Jums taikoma chemoterapija, ji gali turėti įtakos Ebvallo poveikiui. Jeigu vartojate kortikosteroidų, gydytojas sumažins kortikosteroidų dozę.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas
Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš Jums skiriant šį vaistą pasitarkite su gydytoju. To reikia tam, kad šio vaisto poveikis nėščiosioms arba žindyvėms nežinomas ir jis gali pakenkti negimusiam arba žindomam vaikui. Ebvallo nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir galinčioms pastoti moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

- Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia pradėjusi gydymą Ebvallo, tai nedelsdama pasitarkite su gydytoju.
- Pasitarkite su gydytoju dėl kontracepcijos poreikio.
- Jei žindote ar planuojate žindyti, apie tai pasakykite gydytojui. Gydytojas, atsižvelgdamas į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo Ebvallo naudą motinai, padės nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Ebvallo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas
Ebvallo gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus veikia silpnai. Jei po gydymo šiuo vaistu pajutote mąstymo ar budrumo pokyčių, nevairuokite bei nevaldykite mechanizmų ir nedelsdami pasakykite gydytojui.

Ebvallo sudėtyje yra natrio ir dimetilsulfoksido (DMSO)
Šio vaisto flakone yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Šio vaisto viename mililitre yra 100 mg DMSO. Žr. 2 skyrių „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“.

3. Kaip skiriamas Ebvallo

Ebvallo Jums visada suleis gydytojas arba slaugytojas gydymo įstaigoje.

Gydytojas arba slaugytojas Jums Ebvallo suleis į veną. Kiekviena injekcija paprastai trunka 5–10 minučių.

Kiekvieną gydymo ciklą sudaro 35 dienos. Jums bus skiriama 1 injekcija per savaitę 3 savaites, po to vykdomas maždaug 2 savaičių stebėjimas siekiant nustatyti, ar Jums reikės daugiau nei vieno ciklo. Gydytojas nuspręs, kiek ciklų Jums skirti, priklausomai nuo to, kaip liga reaguoja į Ebvallo.

Prieš Ebvallo injekciją
Prieš kiekvieną injekciją gydytojas arba slaugytojas stebės Jūsų gyvybinius požymius.

Po Ebvallo injekcijos
Gydytojas arba slaugytojas maždaug 1 valandą po injekcijos stebės Jūsų gyvybinius požymius, įskaitant kraujospūdį.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis
Nedelsdami pasakykite gydytojui, jei suleidus Ebvallo pasireiškė bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis:
- naviko paūmėjimo reakcija su tokiais simptomais kaip dusulys, mąstymo ar budrumo pokyčiai, skausmas naviko vietoje, skausmingi ir patinę limfmazgiai naviko vietoje, nedidelis karščiavimas;
- transplantato prieš šeimininką liga (TPŠL) su tokiais simptomais kaip odos išbėrimas, nenormalus kepenų fermentų aktyvumas kraujyje, odos pageltimas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir kruvinos išmatos.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Karščiavimas
- Viduriavimas
- Nuovargis
- Pykinimas
- Sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija)
- Sumažėjęs apetitas
- Sumažėjęs natrio kiekis kraujyje
- Pilvo skausmas arba nemalonūs pojūčiai pilve

- Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių (įskaitant neutrofilus) skaičius kraujyje
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas kraujyje
- Vidurių užkietėjimas
- Padidėjęs fermento šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje
- Sumažėjęs deguonies kiekis
- Dehidratacija
- Žemas kraujospūdis
- Nosies užgulimas
- Odos išbėrimas, kuris gali būti pūlingas, arba gali atsirasti iškilimų ar paraudimų

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Svaigulys
- Galvos skausmas
- Sumažėjęs magnio, kalio ar kalcio kiekis kraujyje
- Niežulys
- Drebulys
- Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių (limfocitų) skaičius
- Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių (neutrofilų) skaičius su karščiavimu
- Raumenų silpnumas
- Sąnarių skausmas, patinimas ir sustingimas
- Padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje
- Švokštimas
- Sumišimas ir dezorientacija
- Nugaros skausmas
- Raumenų skausmas
- Nosies ir gerklės infekcija
- Krūtinės skausmas
- Padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje
- Gaubtinės žarnos uždegimas
- Skausmas
- Sumažėjęs trombocitų kiekis kraujyje
- Pilvo pūtimas
- Delyras
- Sumažėjęs sąmonės lygis
- Karščio pylimas
- Plaučių uždegimas
- Mieguistumas
- Greitas širdies plakimas
- Skausmas naviko vietoje
- Sumažėjęs fibrinogeno (kraujo krešėjime dalyvaujančio baltymo) kiekis kraujyje
- Dujų kaupimasis žarnyne
- Patinimas
- Odos opa
- Odos pamėlynavimas dėl mažo deguonies kiekio
- Sunkus ar skausmingas tuštinimasis
- Bendros fizinės sveikatos būklės pablogėjimas
- Tirpimo, dilgčiojimo ar deginimo pojūtis plaštakose arba pėdose
- Kraujavimas į plaučius
- Odos spalvos pakitimas
- Odos infekcija
- Minkštųjų audinių irimas
- Nuolatinis kosulys

Pranešimas apie šalutinį poveikį
Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ebvallo

Už šio vaisto laikymą ir teisingą nesuvartoto vaisto tvarkymą atsakingas Jūsų gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Toliau pateikta informacija skirta sveikatos priežiūros specialistams. Tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Tinkamumo laikas nurodytas serijos informaciniame lape (SIL) ir ant dėžutės.

Ebvallo laikyti užšaldytą skysto azoto garuose –150 °C arba žemesnėje temperatūroje, kol bus atšildytas prieš vartojant.
Vaistą reikia atšildyti ir praskiesti per 1 valandą nuo atšildymo pradžios. Vaistą reikia suleisti per 3 valandas nuo atšildymo pradžios.

Atšildžius ir praskiedus vaistą laikyti nuo 15 °C iki 25 °C temperatūroje. Saugoti nuo šviesos. Negalima pakartotinai užšaldyti. Negalima švitinti.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Kokia yra Ebvallo sudėtis
- Ebvallo sudėtyje yra tabelekleucelo, kurio apytikslė koncentracija yra $2{,}8 \times 10^7$ – $7{,}3 \times 10^7$ ląstelių/ml.
- Pagalbinės medžiagos yra: dimetilsulfoksidas, žmogaus serumo albuminas, fosfatinis buferinis fiziologinis tirpalas. Žr. 2 skyrių „Ebvallo sudėtyje yra natrio ir dimetilsulfoksido (DMSO)“.

Ebvallo išvaizda ir kiekis pakuotėje
Ebvallo yra skaidri, bespalvė ar šiek tiek gelsva ląstelių injekcinė dispersija.

Ebvallo tiekiamas atskirose pacientams skirtose dėžutėse, kuriose yra nuo 1 flakono iki 6 flakonų, priklausomai nuo pacientui reikalingos dozės. Kiekviename flakone yra 1 ml šio vaisto.

Registruotojas
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Prancūzija

Gamintojas
PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
Parc industriel de la Chartreuse
81100 Castres
Prancūzija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį vaistą nebuvo įmanoma.

Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje https://www.ema.europa.eu.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Svarbu, kad prieš leisdami Ebvallo, perskaitytumėte visą šios procedūros aprašymą.

Atsargumo priemonės prieš ruošiant ar vartojant šį vaistinį preparatą

- Šio vaistinio preparato sudėtyje yra žmogaus kraujo ląstelių. Ebvallo ruošiantys sveikatos priežiūros specialistai privalo imtis atitinkamų atsargumo priemonių (mūvėti pirštines ir naudoti akinius), kad išvengtų galimo infekcinių ligų perdavimo.

Paruošimas prieš leidžiant

- Paciento tapatybės duomenys turi sutapti su paciento identifikatoriais (PFPIN ir įstaigos paciento ID), nurodytais pridėtame Ebvallo serijos informaciniame lape (SIL) ir ant dėžutės. Būtina sutikrinti vaistinio preparato duomenis su paciento duomenimis: informaciją SIL reikia sutikrinti su 1) dėžute (PFPIN ir FDP numeriais) ir 2) flakono etikete (serijos numeriu ir donoro ID). Ebvallo neruoškite ir neleiskite, jei negalima patvirtinti paciento tapatybės arba vaistinio preparato informacijos negalima sutikrinti su paciento informacija. Prieš atšildydami įsitikinkite, kad reikiama dozė buvo apskaičiuota, yra visos dozei paruošti reikalingos medžiagos, o pacientas yra vietoje ir buvo kliniškai ištirtas.

Dozės apskaičiavimas
- Informacijos apie ląstelių koncentraciją flakone ieškokite pridedamame serijos informaciniame lape (SIL) ir ant dėžutės.
- Pastaba. SIL ir ant dėžutės nurodyta gyvybingų ląstelių koncentracija yra faktinė kiekvieno flakono koncentracija. Ji gali skirtis nuo nominalios koncentracijos, nurodytos flakono etiketėje, kuri neturėtų būti naudojama ruošiamai dozei apskaičiuoti. Kiekviename flakone yra 1 ml pacientui suleidžiamo tūrio.

Skiediklio paruošimas
- Pasirinkite tinkamą skiediklio tūrį (30 ml, jei paciento svoris ≤ 40 kg; 50 ml, jei paciento svoris > 40 kg).
- Į dozavimo švirkštą aseptinėmis sąlygomis įtraukite pasirinktą skiediklio tūrį.

Atšildymas
- Ebvallo pradėti atšildyti galima tik pacientui atvykus į vietą ir jį kliniškai ištyrus.
- Išimkite dėžutę iš ≤ –150 °C temperatūros skysto azoto garų.
- Užšaldytą (-us) Ebvallo flakoną (-us) reikia įdėti į sterilų maišelį, kad jis (jie) būtų apsaugotas (-i) nuo užteršimo, ir atšildyti vertikalioje padėtyje, 37 °C temperatūros vandens vonelėje arba sausoje atšildymo kameroje.
- Užsirašykite atšildymo laiko pradžią. Vaistiniam preparatui atšylant švelniai sukiokite preparato flakoną (-us), kol apžiūrėję įsitikinsite, kad jis visiškai atšilo (maždaug 2,5–15 min.). Atšilusį preparatą reikia nedelsiant išimti iš atšildymo prietaiso.
- Dozę paruošti būtina per 1 valandą nuo atšildymo pradžios.
- Atšildyto ar paruošto vaistinio preparato negalima pakartotinai užšaldyti. Negalima švitinti.

Skiedimas ir dozės paruošimas

- Flakoną (-us) švelniai apverskite, kol ląstelių dispersija susimaišys.
- Reikiamą ląstelių dispersijos tūrį iš pateikto (-ų) vaistinio preparato flakono (-ų) aseptinėmis sąlygomis įtraukite į vaistinio preparato įtraukimo švirkštą su 18 dydžio nefiltruota adata.
- Ląstelių dispersiją iš vaistinio preparato įtraukimo švirkšto aseptinėmis sąlygomis perkelkite į dozavimo švirkštą (prieš tai pripildytą skiediklio). Įsitikinkite, kad iš vaistinio preparato įtraukimo švirkšto buvo perkeltas visas turinys.
- Patikrinkite praskiestą Ebvallo dozavimo švirkšte: ląstelių dispersija turi būti pusiau skaidrus, drumstas tirpalas. Jei atsiranda matomų gumulėlių, tirpalą toliau švelniai maišykite. Ląstelinės medžiagos gumulėliai švelniai maišant rankomis turėtų ištirpti.
- Ruošdami dozę ir leisdami Ebvallo laikykite nuo 15 °C iki 25 °C temperatūroje. Dozę paruošti būtina per 1 valandą nuo atšildymo pradžios. Vaistinį preparatą reikia suleisti per 3 valandas nuo atšildymo pradžios. Ebvallo sudėtyje yra 10 % dimetilsulfoksido (DMSO). Atšildžius Ebvallo reikia kuo greičiau suleisti pacientui.

Leidimas

- Praskiestą Ebvallo suleiskite kaip vienkartinę dozę į veną.
- Galutinio vaistinio preparato švirkštą prijunkite prie paciento intraveninio kateterio ir suleiskite per 5–10 min.
- Kai visas Ebvallo kiekis bus išstumtas iš švirkšto, intraveninę sistemą praplaukite ≥ 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo.

Priemonės, kurių reikia imtis atsitiktinio sąlyčio atveju

Atsitiktinio sąlyčio atveju reikia laikytis vietinių žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo gairių, kurios gali apimti reikalavimą užterštą odą nuplauti ir nusivilkti užterštus drabužius. Darbo paviršius ir medžiagas, kurie galėjo liestis su Ebvallo, būtina nukenksminti tinkamu dezinfekantu.

Atsargumo priemonės, kurių reikia imtis tvarkant vaistinio preparato atliekas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ir visas medžiagas, kurios lietėsi su Ebvallo (kietąsias ir skystąsias atliekas), privaloma tvarkyti ir šalinti kaip galimai užkrečiamąsias atliekas, laikantis vietinių žmogaus kilmės medžiagų tvarkymo reikalavimų.