I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ebvallo $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$ šūnu/ml dispersija injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

2.1. Vispārējs apraksts

Ebvallo (tabelekleicels, *tabelecleucel*) ir allogēna Epšteina-Barra vīrusa (EBV) specifiska T šūnu imūnterapija, kas pievēršas EBV pozitīvām šūnām un tās likvidē cilvēka leikocītu antigēna (*human leukocyte antigen,* HLA) ierobežojošā veidā. Tabelekleicels tiek ražots no T šūnām, kas iegūtas no donoriem. Katra Ebvallo sērija tiek testēta EBV^+ mērķu līzes specifiskuma, specifiskas līzes T šūnu HLA ierobežojuma un zemas alloreaktivitātes verifikācijas nolūkos. Ebvallo sērija tiek atlasīta katram pacientam no esošā zāļu krājuma, pamatojoties uz attiecīgu HLA ierobežojumu.

2.2. Kvalitatīvais un kvantitatīvais sastāvs

Katrs flakons satur 1 ml ievadāmā Ebvallo tilpuma koncentrācijā no $2,8 \times 10^7$ – $7,3 \times 10^7$ dzīvotspējīgām T šūnām/ml dispersijā injekcijām. Kvantitatīvā informācija par faktisko koncentrāciju, HLA profilu un pacienta devas aprēķināšanu ir sniegta sērijas informācijas lapā (SIL), kas ir iekļauta zāļu pārvadāšanas komplektā.

Flakonu kopskaits kartona kastītē (no 1 līdz 6 flakoniem) atbilst devu prasībām katram individuālajam pacientam atkarībā no pacientu ķermeņa masas (skatīt 4.2. un 6.5. apakšpunktu).

<u>Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību</u>

Šīs zāles satur 100 mg dimetilsulfoksīda (DMSO) uz ml.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Dispersija injekcijām
Caurspīdīga, bezkrāsaina līdz dzeltenīga šūnu dispersija.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ebvallo ir indicēta kā monoterapija tādu pieaugušo un pediatrisko pacientu no 2 gadu vecuma ar recidivējoša vai refraktāra pozitīva Epšteina-Barra (*Epstein-Barr*- EBV) vīrusa pēctransplantācijas limfoproliferatīvo slimību (EBV^+ PTLD), kuri ir saņēmuši vismaz vienu iepriekšēju terapiju, ārstēšanai. Norobežotu orgānu transplantācijas pacientiem iepriekšēja terapija iekļauj ķīmijterapiju, ja vien ķīmijterapija nav nepiemērota.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ebvallo ir jālieto vēža ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā kontrolētā vidē, kurā ir pieejams piemērots aprīkojums rīcībai nevēlamu blakusparādību, tostarp tādu, kurām nepieciešami steidzami pasākumi, gadījumā.

Devas

Ārstēšana sastāv no vairākām injekcijas devām, kas satur dzīvotspējīgu T šūnu dispersiju vienā vai vairākos flakonos.

Ieteicamā Ebvallo deva satur 2×10^6 dzīvotspējīgas T šūnas uz kg pacienta ķermeņa masas.

Devu aprēķināšana

Pacienta masa (kg) × mērķa deva (2×10^6 dzīvotspējīgās T šūnas/kg) = Ievadāmo dzīvotspējīgo T šūnu skaits

Ievadāmo dzīvotspējīgo T šūnu skaits ÷ Faktiskā koncentrācija (dzīvotspējīgas T šūnas/ml)* = Nepieciešamais atkausētu šūnu dispersijas tilpums (ml)**

* Skatiet pievienotajā sērijas informācijas lapā (SIL) un uz kartona kastītes informāciju par šūnu faktisko koncentrāciju flakonā.
** Atkausētu šūnu dispersijas tilpumam nepieciešama atšķaidīšana, skatīt 6.6. apakšpunktu.

Piezīme: dzīvotspējīgo T šūnu koncentrācija, kas norādīta SIL un uz kartona kastītes, ir katra flakona faktiskā koncentrācija. Tā var atšķirties no flakona etiķetē norādītās nominālās koncentrācijas, ko nedrīkst izmantot devas sagatavošanas aprēķinos. Katrs flakons satur 1 ml ievadāmā tilpuma.

Zāles tiek ievadītas vairāku 35 dienu ciklu laikā, kad pacienti saņem Ebvallo 1., 8. un 15. dienā, kam seko novērošana līdz 35. dienai. Reakcija tiek novērtēta apmēram 28. dienā.

Ievadāmo zāļu ciklu skaitu nosaka reakcija uz ārstēšanu, kas ir parādīta 1. tabulā. Ja netiek panākta ne daļēja, ne pilnīga atbildes reakcija, pacienti var tikt pārslēgti uz Ebvallo sēriju ar citu HLA ierobežojumu (līdz 4 dažādiem ierobežojumiem), kas tiek atlasīts no esošā zāļu krājuma.

1. tabula. Ārstēšanas algoritms

Novērotā reakcija[a]	**Darbība**
Pilna atbildes reakcija (*Complete response* - CR)	Ievadiet vēl vienu Ebvallo ciklu ar tādu pašu HLA ierobežojumu. Ja pacients saņem 2 secīgus CR (maksimāla atbildes reakcija), turpmāka ārstēšana ar Ebvallo nav ieteicama.
Daļēja atbildes reakcija (*Partial response* - PR)	Ievadiet vēl vienu Ebvallo ciklu ar tādu pašu HLA ierobežojumu. Ja pacients saņem 3 secīgus PR (maksimāla atbildes reakcija), turpmāka ārstēšana ar Ebvallo nav ieteicama.
Stabila slimība (*Stable disease* - SD)	Ievadiet vēl vienu Ebvallo ciklu ar tādu pašu HLA ierobežojumu. Ja nākamā cikla rezultāts ir otra SD, ievadiet Ebvallo ar atšķirīgu HLA ierobežojumu.
Progresējoša slimība (*Progressive disease* - PD)	Ievadiet vēl vienu Ebvallo ciklu ar atšķirīgu HLA ierobežojumu.
Nenoteikta atbildes reakcija (*Indeterminate response* - IR)	Ievadiet vēl vienu Ebvallo ciklu ar tādu pašu HLA ierobežojumu. Ja nākamā cikla rezultāts ir otra IR, ievadiet Ebvallo ar atšķirīgu HLA ierobežojumu.

[a] Pilna atbildes reakcija cikla beigās, kam seko daļēja atbildes reakcija vai cita atbildes reakcija jebkurā turpmākā ciklā, tiek uzskatīta par progresējošu slimību.

Uzraudzība
Ieteicams uzraudzīt dzīvībai svarīgos parametrus tieši pirms katras Ebvallo injekcijas, 10 minūšu periodā pēc injekcijas pabeigšanas un 1 stundu pēc injekcijas sākuma (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Izlaistā deva
Ja kāda deva tiek izlaista, tā jāsaņem pēc iespējas drīzāk.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki
Devas pielāgošana nav nepieciešama ≥ 65 gadu veciem pacientiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Ebvallo gados vecākiem cilvēkiem ir jālieto piesardzīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu un nieru darbības traucējumi
Devas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Devas un lietošanas veids pediatriskiem pacientiem no 2 gadu vecuma ir tāds pats kā pieaugušiem pacientiem.

Ebvallo drošums un efektivitāte pediatriskiem pacientiem līdz 2 gadu vecumam līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ebvallo ir paredzēts tikai intravenozai lietošanai.

Ievadīšana
- Ievadiet Ebvallo pēc atšķaidīšanas intravenozi kā vienu devu.
- Savienojiet galīgo zāļu šļirci ar pacienta intravenozo katetru un injicējiet 5–10 minūšu laikā.
- Kad Ebvallo ir pilnībā izvadīts no šļirces, izskalojiet intravenozo līniju ar ≥ 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.

Norādījumus par sagatavošanu, nejaušu zāļu ekspozīciju un zāļu likvidēšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Jāpiemēro šūnu bāzes jaunieviestās terapijas zāļu izsekojamības prasības. Lai nodrošinātu zāļu izsekojamību, zāļu nosaukums, sērijas numurs un ārstētā pacienta vārds ir jāglabā 30 gadus pēc zāļu derīguma termiņa beigām.

Audzēja uzliesmojuma reakcija (*Tumour flare reaction* - TFR)

Saistībā ar Ebvallo lietošanu ir radusies TFR, parasti dažās pirmajās dienās pēc ārstēšanas sākuma. TFR izpaužas kā akūta iekaisuma reakcija, kas ietver audzēja vietas un var iekļaut pēkšņu un sāpīgu audzēja palielināšanos vai slimībā iesaistīto limfmezglu palielināšanos. TFR var imitēt slimības progresēšanu.

Pacientiem ar lielu audzēja slodzi pirms ārstēšanas pastāv nopietna TFR risks. Atkarībā no audzēja vai limfadenopātijas novietojuma komplikācijas (piemēram, elpošanas distress un kognitīvi traucējumi) var rasties masas ietekmē, iekļaujot blakus esošo anatomisko struktūru saspiešanu/obstrukciju. Pacientiem, kuriem audzēja novietojums var izraisīt komplikācijas, var apsvērt analgētiķu, nesteroīdo pretiekaisuma zāļu (NSAID) vai lokalizētas radioterapijas lietošanu pirms Ebvallo ievadīšanas. Pacientiem ir nepieciešama stingra uzraudzība attiecībā uz TFR pazīmēm un simptomiem, it īpaši pirmā cikla laikā.

Transplantāta reakcija pret saimnieku (*Graft-versus-host disease* - GvHD)

Ir ziņots par GvHD pēc ārstēšanas ar Ebvallo. Tas var būt saistīts ar PTLD ārstēšanas imūnsupresijas terapiju samazināšanu vai pārtraukšanu nevis tiešu Ebvallo darbību. Ebvallo ārstēšanas ieguvumi salīdzinājumā ar iespējamo GvHD risku ir jāapsver. Jāuzrauga, vai pacientiem nav GvHD pazīmju un simptomu, piemēram, ādas izsitumi, anomāli aknu enzīmi asinīs, dzelte, slikta dūša, vemšana, caureja un asiņaini izkārnījumi.

Norobežota orgāna transplantāta atgrūšana

Ir ziņots par norobežota orgāna transplantāta atgrūšanu pēc ārstēšanas ar Ebvallo. Ārstēšana ar Ebvallo var palielināt atgrūšanas risku norobežota orgāna transplantāta saņēmējiem. Tas var būt saistīts ar PTLD ārstēšanas imūnsupresijas terapiju samazināšanu vai pārtraukšanu nevis tiešu Ebvallo darbību. Ebvallo ārstēšanas ieguvumi salīdzinājumā ar iespējamo norobežota orgāna transplantāta atgrūšanas risku pirms ārstēšanas sākšanas ir jāapsver. Pacientiem ir nepieciešama uzraudzība attiecībā uz norobežota orgāna transplantāta atgrūšanas pazīmēm un simptomiem.

Kaulu smadzeņu transplantāta atgrūšana

Pastāv kaulu smadzeņu transplantāta atgrūšanas risks, balstoties uz humorālām vai šūnu meditētām imūnām reakcijām. Klīniskajos pētījumos nav ziņots par kaulu smadzeņu transplantāta atgrūšanas gadījumiem. Pacientiem ir nepieciešama uzraudzība attiecībā uz kaulu smadzeņu transplantāta atgrūšanas pazīmēm un simptomiem.

Citokīnu atbrīvošanās sindroms (*Cytokine release syndrome* - CRS)

Ir ziņots par CRS pēc ārstēšanas ar Ebvallo. Pacientiem ir nepieciešama uzraudzība attiecībā uz CRS pazīmēm un simptomiem, piemēram, pireksiju, drebuļiem, hipotensiju un hipoksiju. CRS diagnozei ir nepieciešama sistēmiskas iekaisuma reakcijas alternatīvo cēloņu, tostarp infekcijas, izslēgšana. CRS ir jāpārvalda pēc ārsta ieskatiem, pamatojoties uz pacienta klīnisko ainu.

Neirotoksicitātes sindroms, kas saistīts ar imūno efektoru šūnām (*Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome* - ICANS)

Ir ziņots par ar imūnajām efektora šūnām saistītu neirotoksicitātes sindromu pēc ārstēšanas ar Ebvallo. Pacientiem ir nepieciešama uzraudzība attiecībā uz imūnajām efektora šūnām saistīta neirotoksicitātes sindroma pazīmēm un simptomiem, piemēram, ierobežotas apziņas līmeni, apjukums, krampji un cerebrālā tūska. Ar imūnajām efektora šūnām saistītā neirotoksicitātes sindroma diagnozei ir nepieciešama alternatīvo cēloņu izslēgšana.

Ar infūziju saistītas reakcijas

Pēc Ebvallo ievadīšanas ir ziņots par ar infūziju saistītām reakcijām, piemēram, pireksiju un nekardiālām sāpēm krūškurvī. Pacientiem ir nepieciešama uzraudzība vismaz 1 stundu pēc ārstēšanas attiecībā uz ar infūziju saistītu reakciju pazīmēm un simptomiem.

Hipersensitivitātes reakcijas

Nopietnas hipersensitivitātes reakcijas, tostarp anafilakse, var rasties dimetilsulfoksīda (DMSO), ko satur Ebvallo, ietekmē.

Infekcijas izraisītāju pārnese

Ebvallo ir iegūts no cilvēku asinsdonoru šūnām. Donori tiek pārbaudīti un ir testēti kā negatīvi attiecībā uz saistītajiem nododamajiem slimību izraisītājiem un slimībām, ieskaitot HBV, HCV un HIV. Kaut arī tabelekleicela sērijas tiek testētas attiecībā uz sterilitāti, mikoplazmu un nejaušiem ierosinātājiem, pastāv infekcijas izraisītāju pārneses risks.

Dažas tabelekleicela sērijas ir ražotas no donoriem, kuri ir citomegalovīrusa (CMV) pozitīvi. Visas sērijas tiek testētas, lai pārliecinātos, vai nav nejaušu ierosinātāju, tostarp CMV. Klīniskās izstrādes laikā no CMS pozitīviem donoriem izgūtās tabelekleicela sērijas tika ievadītas CMV negatīviem pacientiem, kad nebija pieejamas no CMV seronegatīva donora izgūta attiecīga sērija; šajā subpopulācijā serokonversijas netika novērotas.

Tāpēc veselības aprūpes speciālistiem, kuri ievada Ebvallo, ir jāuzrauga, vai pacientiem pēc ārstēšanas nav infekciju pazīmju un simptomu un jānodrošina attiecīga ārstēšana pēc nepieciešamības.

Asins, orgānu, audu un šūnu nodošana

Ar Ebvallo ārstēti pacienti nedrīkst nodot asinis, orgānus, audus un šūnas transplantācijai.

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Gados vecāku cilvēku populācija

Ir pieejami tikai ierobežoti dati par gados vecāku cilvēku populāciju. Ņemot vērā pieejamos datus, gados vecāku cilvēku populācijā (≥ 65 gadu vecums) var būt palielināts nevēlamu notikumu risks, izraisot hospitalizāciju / ilgstošu hospitalizāciju, psihiskos traucējumus, asinsvadu sistēmas traucējumus, infekcijas un infestācijas. Ebvallo gados vecākiem cilvēkiem ir jālieto piesardzīgi.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti.

Imūnsupresijas un citotoksiskās terapijas

Atsevišķas vienlaicīgi vai nesen lietotas zāles, tostarp ķīmijterapija (sistēmiska vai intratekāla), anti T šūnu terapijas uz antivielu bāzes, ekstrakorporāla fotoferēze vai brentuksimaba vedotīns var potenciāli ietekmēt Ebvallo efektivitāti. Ebvallo drīkst ievadīt tikai pēc pietiekoša šādu vielu izvadīšanas perioda.

Pacientiem, kuri saņem hronisku kortikosteroīdu terapiju, šo zāļu deva ir jāsamazina, cik vien tas ir klīniski droši un piemēroti; prednizons vai tam ekvivalents nav ieteicams vairāk nekā 1 mg/kg dienā. Ebvallo nav novērtēts pacientiem, kuri saņem kortikosteroīdu devas, kas pārsniedz 1 mg/kg dienā prednizona vai tam ekvivalenta.

Klīniskajos pētījumos pacienti saņēma ciklosporīnu, takrolīmu, sirolīmu un citas imūnsupresīvas terapijas ar zemāko devu, kas tika uzskatīta par klīnisku drošu un piemērotu.

CD20 mērķa antivielas

Tā kā *in vitro* raksturojuma dati parādīja CD20 ekspresijas trūkumu ar tabelekleicelu nav paredzams, ka anti-CD20 antivielas ārstēšana ietekmēs tabelekleicela aktivitāti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pieejamu datu par tabelekleicela lietošanu grūtniecēm. Ar tabelekleicelu nav veikti pētījumi par dzīvnieku reproduktīvās sistēmas un attīstības toksicitāti. Nav zināms, vai tabelekleicelu var pārnest embrijam un vai tas var izraisīt kaitējumu embrijam, ja to ievada grūtniecei. Ebvallo nav ieteicams grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, ja viņas neizmanto kontracepcijas līdzekļus. Grūtnieces ir jāinformē par iespējamiem riskiem embrijam.

Nav pietiekamu ekspozīcijas datu, lai sniegtu ieteikumu par kontracepcijas ilgumu pēc ārstēšanas ar Ebvallo.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai tabelekleicels izdalās cilvēka pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Sievietes, kuras baro ar krūti, ir jāinformē par iespējamiem riskiem bērnam, kuru baro ar krūti. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar tabelekleicelu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Nav datu par tabelekleicela ietekmi uz fertilitāti.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ebvallo maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, piemēram, izraisa reiboni, nogurumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija pireksija (31,1 %), caureja (26,2 %), nogurums (23,3 %), slikta dūša (18,4 %), anēmija (16,5 %), samazināta apetīte (15,5 %), hiponatrēmija (15,5 %), vēdera sāpes (14,6 %), samazināts neitrofilu skaits (14,6 %), samazināts leikocītu skaits asinīs (14,6 %), paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis (13,6 %), aizcietējums (12,6 %), paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis (11,7 %), paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (11,7 %), hipoksija (11,7 %), dehidratācija (10,7 %), hipotensija (10,7 %), deguna aizlikums (10,7 %) un izsitumi (10,7 %). Visnopietnākās nevēlamās blakusparādības bija audzēja uzliesmojuma reakcija (1 %) un transplantāta reakcija pret saimnieku (4,9 %).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Drošuma datubāzē ir klīnisko pētījumu dati par 340 pacientiem (EBV^+ PTLD un citas ar EBV saistītās slimības), paplašināts piekļuves protokols un lietošanai līdzjūtības dēļ pieprasījumi. Nevēlamo blakusparādību biežums tika aprēķināts 103 pacientiem no ALLELE pētījuma un pētījuma EBV-CTL-201, kuriem tika apkopoti visi notikumi (nopietnie un mazāk nopietnie). Pārējā klīniskās attīstības programmā tika apkopoti tikai nopietnie notikumi. Tālāk 2. tabulā ir norādītas nevēlamās blakusparādības no klīniskajiem pētījumiem. Šīs blakusparādības ir norādītas atbilstoši sistēmas orgānu klasei un biežumam. Biežums ir definēts šādi: ļoti bieži (≥ 1/10); bieži (no ≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk (no ≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti (no ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000); ļoti reti (< 1/10 000).

2. tabula. Ar Ebvallo identificētās nevēlamās blakusparādības

Sistēmas orgānu klases (SOC)	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija Ādas infekcija	Bieži Bieži
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Audzēja sāpes Audzēja uzliesmojuma reakcija	Bieži Bieži
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija Febrila neitropēnija	Ļoti bieži Bieži
Imūnās sistēmas traucējumi	Transplantāta reakcija pret saimnieku[a]	Bieži
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba Hiponatrēmija Dehidratācija Hipomagnēmija Hipokalēmija Hipokalcēmija	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži
Psihiskie traucējumi	Apjukuma stāvoklis Delīrijs Dezorientācija	Bieži Bieži Bieži
Nervu sistēmas traucējumi	Reibonis Galvassāpes Ierobežotas apziņas līmenis Miegainība Perifērā sensorā neiropātija	Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži
Sirds funkcijas traucējumi	Tahikardija	Bieži
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija Karstuma vilnis Cianoze	Ļoti bieži Bieži Bieži
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Hipoksija Deguna aizlikums Čīkstēšana Pneimonīts Augšējo elpceļu klepus sindroms Plaušu asiņošana	Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži Bieži
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja Slikta dūša Vēdera sāpes[b] Aizcietējums Kolīts Vēdera piepūšanās Vēdera uzpūšanās Apgrūtināta vēdera izeja	Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi[c] Nieze Ādas čūla Ādas hipopigmentācija	Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muskuļu vājums Artralģija Muguras sāpes Mialģija Artrīts Locītavu stīvums Mīksto audu nekroze	Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija Nogurums Drebuļi Sāpes krūškurvī[d] Sāpes Lokalizēta tūska Vispārējās fiziskās veselības pasliktināšanās	Ļoti bieži Ļoti bieži Bieži Bieži Bieži Bieži Bieži
Izmeklējumi	Samazināts neitrofilu skaits Samazināts leikocītu skaits	Ļoti bieži Ļoti bieži

Sistēmas orgānu klases (SOC)	Nevēlamā blakusparādība	Biežums
	Paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis	Ļoti bieži
	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis	Ļoti bieži
	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Ļoti bieži
	Samazināts limfocītu skaits	Bieži
	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs	Bieži
	Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	Bieži
	Samazināts trombocītu skaits	Bieži
	Pazemināts fibrinogēna līmenis asinīs	Bieži
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Pēcoperācijas tūska	Bieži

[a] Transplantāta reakcija pret saimnieku (GvHD) iekļauj GvHD kuņģa un zarnu traktā, GvHD aknās, makulopapulārus izsitumus (ādas GvHD)
[b] Vēdera sāpes iekļauj vēdera sāpes, vēdera diskomfortu, sāpes vēdera apakšējā daļā
[c] Izsitumi iekļauj izsitumus, eritematozus izsitumus, makulopapulārus izsitumus, pustulozus izsitumus
[d] Sāpes krūškurvī iekļauj muskuloskeletālas krūškurvja sāpes, nekardiālas sāpes krūškurvī

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Audzēja uzliesmojuma reakcija (TFR)
Par TFR tika ziņots 1 pacientam (1 %). Notikums bija 3. pakāpes, un pacients atveseļojās. Sākums bija devas lietošanās dienā, un reakcija ilga 60 dienas.

Transplantāta reakcija pret saimnieku (GvHD)
Par GvHD tika ziņots 5 (4,9 %) pacientu, diviem (40 %) pacientiem bija 1. pakāpes, 1 pacientam (20 %) bija 2. pakāpes, 1 pacientam (20 %) bija 3. pakāpes, un 1 (20 %) pacientam bija 4. pakāpes notikums. Netika ziņots par nāves gadījumiem. Četri (80 %) pacienti atveseļojās no GvHD. Laika mediāna līdz slimības sākumam bija 42 dienas (diapazonā no 8 līdz 44 dienām). Ilguma mediāna bija 35 dienas (diapazonā no 7 līdz 133 dienām).

Imunogenitāte

Pastāv ar Ebvallo saistīta imunogenitātes iespēja. Pašlaik nav informācijas, kas norādītu, ka potenciālā imunogenitāte pret Ebvallo ietekmē drošumu vai efektivitāti.

Pediatriskā populācija

Dati par pediatriskiem pacientiem ir ierobežoti (skatīt 5.1. apakšpunktu). Astoņi pacienti bija vecumā no ≥ 2 līdz < 6 gadiem, 16 pacienti bija vecumā no ≥ 6 līdz < 12 gadiem, 17 pacienti bija vecumā no ≥ 12 līdz < 18 gadiem. Nevēlamo blakusparādību sastopamība, tips un smagums bērniem bija līdzīgs pieaugušajiem. Par paaugstināta aspartātaminotransferāzes līmeņa, paaugstināta alanīnaminotransferāzes līmeņa un osteomielīta nevēlamajām blakusparādībām kā nopietnām tika ziņots tikai pediatriskajiem pacientiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav datu par pārdozēšanu ar Ebvallo.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: citi pretaudzēju līdzekļi, ATĶ kods: L01XL09.

Darbības mehānisms

Ebvallo ir allogēna, EBV specifiska T šūnas imūnterapija, kura mērķē uz EBV inficētām šūnām un tās eliminē HLA ierobežojošā veidā. Ebvallo darbības mehānisms ir ekvivalents tam, ko parāda endogēnās cirkulācijas T šūnas donoriem, no kuriem zāles ir iegūtas. Ebvallo ietvaros katras klonālās populācijas T šūnas receptors atpazīst EBV peptīdu kompleksā ar specifisku HLA molekulu uz mērķa šūnu virsmas (ierobežojošo HLA alēli) un ļauj zālēm izmantot citotoksisku aktivitāti pret EBV inficētām šūnām.

Farmakodinamiskā iedarbība

Vairākos klīniskos pētījumos IL-1β, IL-2, IL-6 un TNFα sistēmiskie citokīna līmeņi nozīmīgi neatšķīrās no sākotnējiem pēc Ebvallo ievadīšanas.

Klīniskā efektivitāte un drošums

ALLELE ir notiekošs daudzcentru, atklāts, vienas grupas 3. fāzes pētījums, kurā piedalījās 43 pieaugušie un pediatriskie pacienti ar EBV^+ PTLD sekojošs norobežotu orgānu transplantācijai (*solid organ transplant* - SOT) vai hematopoētisko šūnu transplantācijai (*haematopoietic cell transplant* - HCT) pēc iepriekšējās terapijas neizdošanās. Pacienti tika iedalīti iepriekš norādītās kohortās, ņemot vērā transplantāta veidu un EBV^+ PTLD iepriekšējās terapijas ārstēšanas neveiksmi. SOT kohorta (29 pacienti) sastāvēja no SOT pacientiem, kuriem bija nesekmīga rituksimaba monoterapija (13 pacienti), un SOT pacientiem, kuriem bija nesekmīga rituksimaba un ķīmijterapijas kombinācija (SOT-R+C, 16 pacienti). HCT kohorta (14 pacienti) sastāvēja no HCT pacientiem, kuriem bija nesekmīga rituksimaba terapija. Piemērotiem pacientiem bija iepriekšēja HCT vai SOT (nieres, aknas, sirds, plaušas, aizkuņģa dziedzeris, tievā zarna vai jebkura kombinācija), ar biopsiju apliecināta EBV^+ PTLD diagnoze ar radiogrāfiski nosakāmu slimību un nesekmīgs rituksimaba monoterapijas vai arī rituksimaba plus jebkura līdztekus vai secīgi izmantotas ķīmijterapijas režīms EBV^+ PTLD ārstēšanai. Visbiežāk izmantotā ķīmijterapijas kombinācija bija ciklofosfamīds, doksorubicīna hidrohlorīds, vinkristīna sulfāts un prednizons. Pacienti ar transplantāta reakcijas pret saimnieku kategoriju (GvHD) ≥ 2, aktīvu centrālās nervu sistēmas (CNS) PTLD, Bērkita limfomu, klasisku Hodžkina limfomu vai jebkuru T šūnu limfomu tika izslēgti. Pacienti saņēma standarta profilaktisku pretvīrusu terapiju līdz 30 dienām pēc Ebvallo pēdējās devas. 3. tabulā ir apkopoti demogrāfiskie un sākuma parametri no SOT-R+C un HCT indicētās kohortas.

3. tabula. ALLELE demogrāfisko un sākuma parametru kopsavilkums no SOT-R+C un HCT kohortas

	Ebvallo SOT EBV^+ PTLD[a,b]	**Ebvallo HCT EBV^+ PTLD[a]**
	Pēc rituksimaba un ķīmijterapijas (N = 16)	**Pēc rituksimaba (N = 14)**
Vecums		
Gadu mediāna (min., maks.)	39,2 (16,7; 81,5)	51,9 (3,2; 73,2)
Vīrieši, n (%)	7 (43,8)	8 (57,1)
ECOG rādītājs (vecums ≥ 16)[c]		
pacienti vecuma grupā	16	13

	Ebvallo SOT EBV^{+} PTLD[a,b]	Ebvallo HCT EBV^{+} PTLD[a]
	Pēc rituksimaba un ķīmijterapijas (N = 16)	**Pēc rituksimaba (N = 14)**
ECOG < 2	9 (56,3)	10 (76,9)
ECOG ≥ 2	6 (37,5)	3 (23,1)
Trūkst	1 (6,3)	0
Lansky rādītājs (vecums < 16)[c]		
pacienti vecuma grupā	0	1
Lansky < 60	0	0
Lansky ≥ 60	0	1 (100)
Paaugstināts LDH līmenis (vecums ≥ 16), n (%)	12 (75,0)	11 (84,6)
PTLD pielāgotais prognostiskais indekss[d] (vecums ≥ 16), n (%)		
Zems risks	1 (6,3)	1 (7,7)
Vidējs risks	6 (37,5)	6 (46,2)
Augsts risks	8 (50,0)	6 (46,2)
Nezināms	1 (6,3)	0
PTLD morfoloģija/histoloģija, n (%)		
DLBCL	10 (62,5)	10 (71,4)
Cits[e]	4 (25,0)	3 (21,4)
Plazmablastu limfoma	2 (12,5)	1 (7,1)
Ārpusmezglu slimība	13 (81,3)	9 (64,3)
Iepriekšējas terapijas		
Iepriekšējo sistēmisko terapiju skaita mediāna (min., maks.)	2,0 (1; 5)	1,0 (1; 4)
Rituksimaba monoterapija, n (%)	10 (62,2)	14 (100)
Rituksimaba monoterapija kā pirmā līnija, n (%)	9 (56,3)	14 (100)
Ķīmijterapiju saturošs režīms[f], n (%)	16 (100)	3 (21,4)

DLBCL = difūza lielo B šūnu limfoma; EBV^{+} PTLD = pozitīva Epšteina-Barra vīrusa pēctransplantācijas limfoproliferatīva slimība; ECOG = Austrumu Kooperatīvā onkoloģijas grupa (*Eastern Cooperative Oncology Group*); HCT = hematopoētiska šūnu transplantācija; LDH = laktātdehidrogenāze; maks. = maksimums; min. = minimums; SOT = norobežotu orgānu transplantācija; SOT-R+C = SOT pacienti, kuriem bija nesekmīga rituksimaba un ķīmijterapijas kombinācija

[a] Pacienti saņēma vismaz vienu Ebvallo devu.

[b] SOT tipi iekļāva nieres, sirdi, aknas, plaušas, aizkuņģa dziedzeri, zarnas un vairākus iekšējos orgānus.

[c] ECOG un Lansky rādītāju pamatā bija pacientu skaits attiecīgajā vecuma grupā.

[d] Slimības risks PTLD pacientiem tika novērtēts sākumā, izmantojot PTLD pielāgotu prognostisku indeksu (pamatojoties uz vecumu, ECOG rādītāju un seruma LDH līmeni).

[e] Morfoloģijas, kas nav viennozīmīgi DLBCL vai plazmablastu limfoma, tika klasificētas kā "Cits" un bija saskaņā ar PTLD.

[f] Ķīmijterapijas režīmus var kombinēt arī ar rituksimabu vai citiem imūnterapijas līdzekļiem.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija objektīvais atbildes reakcijas biežuma (*objective response rate* - ORR) izvērtējums pēc neatkarīga lēmuma par onkoloģisko atbildes reakciju (*independent oncologic response adjudication* - IORA), izmantojot Lugano klasifikācijas kritērijus ar limfomas reakciju uz imūnmodulējošas terapijas kritēriju (*lymphoma response to immunomodulatory therapy criteria* - LYRIC) modifikāciju. ORR tika iegūts pēc Ebvallo ievadīšanas ar ne vairāk kā 2 dažādiem HLA ierobežojumiem (viena ierobežojumu maiņa). Ebvallo tika atlasīts katram pacientam no esoša zāļu krājuma, pamatojoties uz attiecīgu HLA ierobežojumu. Ārstēšanas plāns sastāvēja no Ebvallo ievadīšanas ar intravenozu injekciju — 2×10^6 dzīvotspējīgas T šūnas/kg 1., 8. un 15. dienā, kam sekoja novērošana līdz 35. dienai, kuras laikā tika novērota reakcija apmēram 28. dienā. Pacientiem ievadīto Ebvallo ciklu skaits tika noteikts pēc atbildes reakcijas uz ārstēšanu, kā parādīts 1. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Septiņpadsmit (39,5 %) pacientiem bija nepieciešama ārstēšana ar Ebvallo sēriju, kam bija atšķirīgs HLA ierobežojums (ierobežojumu maiņa). No šiem 17 pacientiem 15 saņēma vienu ierobežojumu maiņu, 2 saņēma 2 ierobežojumu maiņas 5 (29,4 %) pacienti sasniedza pirmo atbildes reakciju pēc pirmās ierobežojumu maiņas. 4. tabulā ir apkopoti efektivitātes rezultāti no SOT-R+C un HCT indicētām kohortām.

4. tabula. ALLELE pētījuma efektivitātes rezultātu kopsavilkums no SOT-R+C un HCT kohortas

	Ebvallo SOT EBV$^+$ PTLD[a]	**Ebvallo HCT EBV$^+$ PTLD[a]**
	Pēc rituksimaba un ķīmijterapijas (N = 16)	**Pēc rituksimaba (N = 14)**
Objektīvais atbildes reakcijas biežums[b, c], n (%) **95 % TI**	9 (56,3) 29,9; 80,2	7 (50,0) 23,0; 77,0
Vislabākā vispārējā atbildes reakcija[c], n (%)		
Pilna reakcija	5 (31,3)	6 (42,9)
Daļēja reakcija	4 (25,0)	1 (7,1)
Stabila slimība	0	3 (21,4)
Progresīva slimība	4 (25,0)	2 (14,3)
Nav novērtējams	3 (18,8)	2 (14,3)
Laiks līdz atbildes reakcijai[c] (pirmajai pilnajai atbildes reakcijai vai daļējai atbildes reakcijai)		
Laika mediāna līdz reakcijai (min., maks.), mēneši	1,1 (0,7; 4,1)	1,0 (1,0; 4,7)
Atbildes reakcijas ilgums[c]		
Atbildes reakcijas izsekošanas mediāna (min., maks.), mēneši	2,3 (0,8; 15,2)	15,9 (1,3; 23,3)
DOR mediāna, mēneši (95 % TI)	15,2 (0,8; 15,2)	23,0 (15,9; NE)
Pacienti ar noturīgu atbildes reakciju (DOR > 6 mēneši), n	4	6
Pilnas atbildes reakcijas ilguma mediāna, mēneši (95 % TI)	14,1 (6,8; NE)	23,0 (15,9; NE)

TI = ticamības intervāls; DOR = atbildes reakcijas ilgums; EBV$^+$ PTLD = pozitīva Epšteina-Barra vīrusa pēctransplantācijas limfoproliferatīva slimība; HCT = hematopoētiska šūnu transplantācija; KM = Kaplāns-Meijers (Kaplan-Meier); maks. = maksimums; min. = minimums; NE = nav novērtējams; SOT = norobežotu orgānu transplantācija, SOT-R+C = SOT pacienti, kuriem bija nesekmīga rituksimaba un ķīmijterapijas kombinācija

[a] Pacienti saņēma vismaz vienu Ebvallo devu.

[b] Objektīvais atbildes reakcijas biežums bija pacientu ar atbildes reakciju (pilnīgu atbildes reakciju vai daļēju atbildes reakciju) daļa.

[c] Neatkarīga lēmuma par onkoloģisko atbildes reakciju (IORA) - novērtēta atbilde.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Pamatojoties uz ierobežotiem datiem, netika novērotas vispārējas efektivitātes atšķirības starp pacientiem ≥ 65 gadu vecumā un jaunākiem. Septiņpadsmit pacienti bija vecumā no ≥ 65 līdz < 75 gadiem, 3 pacienti bija vecumā no ≥ 75 līdz < 85 gadiem, neviens pacients nebija ≥ 85 gadu vecumā.

Pediatriskā populācija

Ar Ebvallo tika ārstēti pediatriskie pacienti ar EBV$^+$ PTLD no 2 gadu vecuma. Astoņi pacienti bija vecumā no ≥ 2 līdz < 6 gadiem, 16 pacienti bija no ≥ 6 līdz < 12 gadiem, 17 pacienti bija vecumā no ≥ 12 līdz < 18 gadiem. Pamatojoties uz ierobežotajiem datiem, efektivitātes un drošuma rezultāti pediatrijas pacientiem bija atbilstoši pieaugušo rezultātiem.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Ebvallo vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakškopās ar Epšteina-Barra vīrusu saistīto pēctransplantācijas limfoproliferatīvo traucējumu ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”.Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.
Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ievadot Ebvallo, cirkulējošie EBV mērķa citotoksiskie T limfocīti parāda 1,33 reižu mediāno pieaugumu no sākuma līdz maksimālajai ekspansijai. Reakcijas gadījumos tika novērota 1,74 reižu pieauguma mediāna, bet nereaģēšanas gadījumos novērota 0,67 reižu samazinājuma mediāna. Šīs ekspansijas specifiskais laiks ievērojami atšķiras dažādiem pacientiem, tomēr ir redzama maksimālās ekspansijas korelācija ar atbildes reakciju uz Ebvallo.

Ebvallo ir *ex vivo* paplašinātas T šūnu zāles, kas nav ģenētiski modificēts. Tādējādi zāļu raksturs un paredzētā izmantošana nosaka, ka parastie pētījumi, iekļaujot uzsūkšanos, izkliedi, metabolismu un ekskrēciju, nav piemērojami.

Īpašas pacientu grupas

Nieru un aknu darbības traucējumi
Tabelekleicela drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem. Tomēr nieru un aknu darbības traucējumu ietekme uz tabelekleicela farmakokinētiku tiek uzskatīta par ļoti mazticamu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ebvallo veido cilvēka T šūnas, kas nav ģenētiski modificētas; tādējādi *in vitro* novērtējumi un pētījumi *ex vivo* modeļos vai *in vivo* modeļos nevar precīzi novērtēt un paredzēt šo zāļu toksikoloģisko raksturojumu cilvēkiem. Tāpēc ar Ebvallo nav veikti toksikoloģijas, kancerogenitātes, genotoksicitātes, mutagēniskuma un reproduktīvās toksikoloģijas standartpētījumi.

Ar EBV^+ PTLD imūndeficīta modeļiem dzīvniekiem veiktie pētījumi nav atklājuši nekādas acīmredzamas toksicitātes pazīmes (piemēram, aktivitātes vai svara zudumu) saistībā ar vienu Ebvallo devu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Dimetilsulfoksīds
Cilvēka seruma albumīns
Fosfātu fizioloģiskais buferšķīdums

6.2. Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

6 gadi, uzglabājot šķidrā slāpekļa tvaiku fāzē ≤ -150 °C temperatūrā. Zāļu sērijas ražošanas datums (MFD) ir norādīts uz flakona. Derīguma termiņš ir norādīts sērijas informācijas lapā (SIL) un uz kartona kastītes.

Zāles ir jāatkausē un jāatšķaida 1 stundas laikā kopš atkausēšanas sākuma. Zāles ir jāievada 3 stundu laikā kopš atkausēšanas sākuma (skatīt 6.6. apakšpunktu).
Ebvallo satur 10 % DMSO. Ebvallo ir jāinjicē pacientam tūlīt pēc atkausēšanas.

Kad atkausēšana un atšķaidīšana ir pabeigta, uzglabājiet temperatūrā no 15 °C līdz 25 °C. Sargājiet zāles no gaismas. Nesasaldēt atkārtoti. Neapstarojiet.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Ebvallo iepakojums ir jāglabā šķidrā slāpekļa tvaiku fāzē temperatūrā ≤ -150 °C līdz brīdim tieši pirms sagatavošanas ievadīšanai. Nodrošinātais šķidrā slāpekļa tvaiku pārvadāšanas komplekts var uzturēt attiecīgo temperatūru kopš pārvadāšanas komplekta noslēgšanas līdz plānotajai dozēšanai. Temperatūra ir regulāri jāuzrauga. Ir pieļaujamas trīs temperatūras novirzes līdz -80 °C.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atkausēšanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Zāles Ebvallo tiek piegādātas 2 ml ciklo-olefīna kopolimēra flakonos, kas noslēgti ar termoplastisku elastomēra aizbāzni un satur 1 ml šūnu dispersijas ievadāmo tilpumu.

Kartona kastītē ir dažāds flakonu skaits (no 1 līdz 6 flakoniem) atbilstoši pacientam nepieciešamajai devai.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Piesardzības pasākumi, kas jāveic pirms rīkošanās ar zālēm un to ievadīšanas

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kuri rīkojas ar Ebvallo, ir jāveic attiecīgi piesardzības pasākumi (jāvalkā cimdi un brilles), lai izvairītos no infekcijas slimību potenciālas pārneses.

Sagatavošanās pirms ievadīšanas

Pacienta identitātei ir jāatbilst pacienta identifikatoriem (PFPIN un iestādes pacienta ID) pievienotajā Ebvallo sērijas informācijas lapā (SIL) un uz kartona kastītes. Zāļu un pacienta savstarpēja saskaņošana ir jāveic, SIL informāciju saskaņojot ar: 1) kartona kastīti (saskaņojot PFPIN un GZ numuru) un 2) flakona etiķeti (saskaņojot sērijas numuru un donora ID). Nesagatavojiet un neievadiet Ebvallo, ja nevar apstiprināt pacienta identitāti vai savstarpēji saskaņot zāles un pacientu. Pirms atkausēšanas pārliecinieties, vai ir pabeigta nepieciešamā devu aprēķināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu), ir pieejami visi devas sagatavošanai nepieciešamie materiāli, pacients ir uz vietas un klīniski novērtēts.

Devas sagatavošanai nepieciešamie materiāli

- Sterilas šļirces:
  - Dozēšanas šļirce (izvēlieties tāda izmēra šļirci, kurā var iepildīt nepieciešamo šķīdinātāja [skatīt punktu *Sagatavojiet šķīdinātāju*] un šūnu dispersijas apjomu)
  - Zāļu ievilkšanas šļirce [izvēlieties tāda izmēra šļirci, kurā var attiecīgi iemērīt un iepildīt nepieciešamo aprēķināto šūnu dispersijas apjomu (skatīt 4.2. apakšpunktu)]
- Šķīdinātājs (sterils, nepirogēns vairāku elektrolītu šķīdums injekcijām, 1. tips, pH 7,4)
- Aseptiskas ierīces zāļu pārnešanai (18. izmēra šļirces adatas bez filtra, Luer Lock adapteris, Luer Lock vāciņš)

Sagatavojiet šķīdinātāju

- Izvēlieties atbilstīgo šķīdinātāja apjomu (30 ml pacientam ar svaru ≤ 40 kg; 50 ml pacientam ar svaru > 40 kg).
- Izvēlēto šķīdinātāja daudzumu aseptiski ievelciet dozēšanas šļircē.

Atkausēšana

- Ebvallo atkausēšanas process var sākties, kad pacients ir uz vietas un klīniski novērtēts.
- Izņemiet kartona kastīti no šķidrā slāpekļa tvaiku fāzes ≤ -150 °C temperatūrā.
- Sasaldētais(-i) Ebvallo flakons(-i) atkausēšanas laikā ir jāievieto sterilā maisiņā, lai aizsargātu no piesārņojuma, un jāatkausē vertikāli 37 °C ūdens vannā vai sausās atkausēšanas kamerā.

- Pierakstiet atkausēšanas laika sākumu. Kamēr zāles atkūst, uzmanīgi pavirpiniet zāļu flakonu(-s), līdz pārbaudot konstatējat, ka zāles ir pilnībā atkusušas (apmēram pēc 2,5–15 minūtēm). Pēc atkausēšanas zāles ir tūlīt jāizņem no atkausēšanas ierīces.
- Deva ir jāsagatavo 1 stundas laikā kopš atkausēšanas sākuma.
- Atkausētās vai sagatavotās zāles nedrīkst sasaldēt atkārtoti. Neapstarojiet.

Atšķaidīšana un devu sagatavošana
- Uzmanīgi apgrieziet flakonu(-s), līdz šūnu dispersija ir samaisīta.
- Aseptiski izvelciet nepieciešamo šūnu dispersijas daudzumu zāļu izvilkšanas šļircē no nodrošinātā(-ajiem) zāļu flakona(-iem), izmantojot 18. izmēra adatu bez filtra (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Aseptiski pārnesiet šūnu dispersiju no zāļu ievilkšanas šļirces uz dozēšanas šļirci (iepriekš uzpildītas ar šķīdinātāju). Pārbaudiet, vai viss saturs ir pārnests no zāļu ievilkšanas šļirces.
- Pārbaudiet atšķaidīto Ebvallo dozēšanas šļircē: šūnu dispersijai ir jāizskatās kā caurspīdīgam, dūmakainam šķīdumam. Ja ir redzami biezumi, turpiniet saudzīgi maisīt šķīdumu. Uzmanīgi manuāli maisot, maziem šūnu materiāla sabiezējumiem vajadzētu izklīst.
- Devas sagatavošanas un ievadīšanas laikā uzturiet Ebvallo temperatūrā no 15 °C līdz 25 °C. Deva ir jāsagatavo 1 stundas laikā kopš atkausēšanas sākuma. Ievadīšana ir jāpabeidz 3 stundās kopš atkausēšanas sākuma. Ebvallo satur 10 % DMSO. Ebvallo ir jāinjicē pacientam tūlīt pēc atkausēšanas.

Pasākumi nejaušas ekspozīcijas gadījumā

Nejaušas ekspozīcijas gadījumā jāievēro vietējie norādījumi par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu, kas var iekļaut piesārņotas ādas mazgāšanu un piesārņota apģērba novilkšanu. Darba virsmas un materiāli, kas, iespējams, ir saskārušies ar Ebvallo, jānotīra, izmantojot piemērotu dezinfekcijas līdzekli.

Īpaši norādījumi, kas jāievēro par zāļu atkritumu likvidēšanu

Neizlietotās zāles un viss materiāls, kas ir bijis saskarē ar Ebvallo (cietie un šķidrie atkritumi) ir jāapstrādā un jālikvidē kā potenciāli infekciozi atkritumi atbilstoši vietējiem norādījumiem par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1700/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 16. decembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē https://www.ema.europa.eu.

II PIELIKUMS

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) RAŽOTĀJS(-I) UN RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās(-o) vielas(-u) ražotāja(-u) nosaukums un adrese

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

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

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā *(EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI, KAS ATTIECAS UZ ZĀĻU DROŠU UN EFEKTĪVU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	**Izpildes termiņš**
Lai nodrošinātu atbilstošu tabelekleicela drošuma un efektivitātes uzraudzību, ārstējot pacientus ar EBV^{+} PTLD, RAĪ katru gadu ir jāiesniedz jaunākā informācija par tabelekleicela drošumu un efektivitāti.	Katru gadu (ar atkārtotu novērtējumu)
Neintervences pēcreģistrācijas drošuma pētījums (PASS): novērošanas pēcreģistrācijas drošuma pētījums, lai raksturotu tabelekleicela drošumu un efektivitāti pacientiem ar Epšteina-Barra vīrusa pozitīvu pēctransplantācijas limfoproliferatīvu slimību reālās dzīves apstākļos Eiropā.	Protokola iesniegšana: 3 mēnešu laikā pēc reģistrācijas Pētījuma norises ziņojumi: katru gadu (ar ikgadējo atkārtoto novērtējumu)
Lai turpmāk raksturotu tabelekleicela ilgtermiņa drošumu un efektivitāti pacientiem ar EBV^{+} PTLD, RAĪ ir jāiesniedz gala rezultāti notiekošajam pētījumam ATA129-EBV-302: daudzcentru, atvērts, 3. fāzes pētījums par tabelekleicelu norobežota orgāna un allogēna hematopoētisko šūnu transplantācijas pacientiem ar Epšteina-Barra vīrusu saistītiem pēctransplantācijas limfoproliferatīviem traucējumiem pēc nesekmīgas rituksimaba terapijas vai rituksimaba un ķīmijterapijas kombinācijas.	Starpposmu ziņojumi: ar ar ikgadējo atkārtoto novērtējumu Gala klīniskā pētījuma ziņojums: 2027. gada decembris

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ebvallo $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ šūnu/ml dispersija injekcijām
tabelecleucel (EBV specifiskas dzīvotspējīgas T šūnas)

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Allogēna Epšteina-Barra vīrusa (EBV) specifiskā T šūnu imūnterapija. Katrs flakons satur 1 ml ievadāmā tilpuma koncentrācijā $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ dzīvotspējīgās T šūnas/ml dispersijas injekcijām. Šīs zāles satur cilvēka izcelsmes šūnas.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: dimetilsulfoksīds, cilvēka seruma albumīns, fosfātu fizioloģiskais buferšķīdums.
Papildinformācijai skatīt lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Dispersija injekcijām
Iepakojumā ir viena deva (1–6 flakoni) atbilstoši pacientam nepieciešamajai devai. Katrā flakonā ir 1 ml ievadāmā tilpuma.
Lai aprēķinātu pacienta devu, skatiet faktisko koncentrāciju un sērijas informācijas lapu (SIL).

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Neatkausējiet flakonu(-s), pirms pacients ir uz vietas un gaida dozēšanu.
Pirms atkausēšanas pārliecinieties, vai:
1. pacienta identifikatori un zāļu-pacienta savstarpējā saskaņošana ir apstiprināta;
2. devu aprēķināšana ir pabeigta;
3. nepieciešamie materiāli ir pieejami;
4. pacients ir gatavs dozēšanai.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabājiet sasaldētu šķidrā slāpekļa tvaiku fāzē temperatūrā ≤ -150 °C līdz brīdim tieši pirms sagatavošanās ievadīšanai. Nesasaldēt atkārtoti.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles un atkritumu materiāli ir jālikvidē atbilstoši vietējām norādēm par rīkošanos ar cilvēku izcelsmes materiālu.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1700/001

13. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

PFPIN:
Iestādes pacienta ID:
Sērijas numurs:
GZ numurs:
Flakonu skaits:
Faktiskā koncentrācija: X,X × 10^7 dzīvotspējīgas T šūnas/ml
Donora ID:

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

Nav piemērojams.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

Nav piemērojams.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA

FLAKONS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Ebvallo $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ šūnu/ml dispersija injekcijām
tabelecleucel (EBV specifiskas dzīvotspējīgas T šūnas)
i.v. izmantošana

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

Sērija XXXXXXXXXX
Donora ID XXXX-XXXX-X

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

MFD
allogēns

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA SĒRIJAS INFORMĀCIJAS LAPĀ (SIL), KURA TIEK PIEVIENOTA KATRAM VIENA PACIENTA SŪTĪJUMAM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ebvallo $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ šūnu/ml dispersija injekcijām
tabelecleucel (EBV specifiskas dzīvotspējīgas T šūnas)

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Allogēna Epšteina-Barra vīrusa (EBV) specifiskā T šūnu imūnterapija. Katrs flakons satur 1 ml ievadāmā tilpuma koncentrācijā $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ dzīvotspējīgās T šūnas/ml dispersijas injekcijām. Šīs zāles satur cilvēka izcelsmes šūnas.

Lai aprēķinātu pacienta devu, izmantojiet tālāk norādīto faktisko koncentrāciju.

3. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS UN ZĀĻU DEVA

PACIENTA DEVAS APRĒĶINĀŠANA

Izmantojamā šķīdinātāja tilpums (ml) _____

Pacienta masa (kg) _____

× mērķa deva (2×10^6 dzīvotspējīgas T šūnas/kg) =

Ievadāmo dzīvotspējīgo T šūnu skaits _____

÷

Faktiskā koncentrācija (dzīvotspējīgās T šūnas/ml) _____

=

Nepieciešamais atkausētu šūnu dispersijas tilpums (ml) _____

4. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Neatkausējiet flakonu(-s), pirms pacients ir uz vietas un gaida dozēšanu.
Pirms atkausēšanas pārliecinieties, vai:
1. pacienta identifikatori un zāļu-pacienta savstarpējā saskaņošana ir apstiprināta;
2. devu aprēķināšana ir pabeigta;
3. nepieciešamie materiāli ir pieejami;
4. pacients ir gatavs dozēšanai.
Intravenozai lietošanai pēc atšķaidīšanas.

5. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Saglabājiet šo dokumentu un turiet to viegli pieejamu, gatavojoties Ebvallo ievadīšanai.

6. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabājiet sasaldētu šķidrā slāpekļa tvaiku fāzē temperatūrā ≤ -150 °C līdz brīdim tieši pirms sagatavošanās ievadīšanai. Nesasaldēt atkārtoti.

Transporta drošību un zāļu kvalitāti transportēšanas laikā uzrauga transportēšanas un pārvadājumu pakalpojumu sniedzēji. Devas sagatavošanas laikā ir jāapstiprina zāļu glabāšana ≤ - 150 °C temperatūrā. Turklāt ir jāveic zāļu-pacienta savstarpēja saskaņošana, saskaņojot informāciju šajā dokumentā ar 1) kartona kastīti (saskaņots PFPIN un GZ numurs) un 2) flakona marķējumu (saskaņots sērijas numurs un donora ID).

7. DERĪGUMA TERMIŅŠ UN CITA SĒRIJAS SPECIFISKĀ INFORMĀCIJA

PIEGĀDĀTĀS SĒRIJAS INFORMĀCIJA

Šī sērija tika ražota un iekļauta šajā sūtījumā:

Sērijas numurs		
Donora ID		
Gatavo zāļu (GZ) numurs		
Flakonu skaits		
Faktiskā koncentrācija (dzīvotspējīgās T šūnas/ml)		
Derīguma termiņš		
Donora /ziedoto šūnu citomegalovīrusa (CMV) marķieri	IgM antivielas	
	IgG antivielas	
	Nukleīnskābes tests (NAT)	

PRODUKTA SĒRIJAS HLA PROFILS (ierobežojumi **sarkanā treknrakstā**)

HLA	ALLELE 1	ALLELE 2
A		
B		
C		
DRB1		
DQB1		

8. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Neizlietotās zāles un atkritumu materiāli ir jālikvidē atbilstoši vietējām norādēm par rīkošanos ar cilvēku izcelsmes materiālu.

9. DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS

PACIENTA INFORMĀCIJA

Pierre Fabre pacienta identifikācijas numurs (PFPIN)	
Iestādes pacienta identifikācija	
Pacienta masa (kg)	
SEC	

10. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francija

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

EU/1/22/1700/001

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: Informācija pacientam

Ebvallo 2,8 × 10^7 – 7,3 × 10^7 šūnu/ml dispersija injekcijām
tabelecleucel (EBV specifiskas dzīvotspējīgas T šūnas)

▼Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms jums tiek ievadītas šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ebvallo un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ebvallo saņemšanas
3. Kā Ebvallo tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ebvallo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ebvallo, un kādam nolūkam to lieto

Ebvallo satur aktīvo vielu tabelekleicelu.

Tabelekleicels ir allogēna T šūnu imūnterapija. To sauc par allogēnu imūnterapiju tāpēc, ka šo zāļu izgatavošanai izmantotās asins šūnas tiek iegūtas no donoriem, kuri nav saistīti ar ārstējamo pacientu. Ebvallo ir izgatavotas laboratorijā no T šūnām (leikocītu veida) no vesela donora, kas ir imūns pret Epšteina-Barra vīrusu. Šīs šūnas ir individuāli atlasītas, lai tās atbilstu pacientam, kurš saņem Ebvallo. Ebvallo tiek ievadīts vēnā, veicot injekciju.

Ebvallo izmanto, lai ārstētu retu vēža veidu, ko sauc par ar Epšteina-Barra vīrusa pozitīvu pēctransplantācijas limfoproliferatīvu slimību (EBV^+ PTLD) pieaugušajiem un bērniem no 2 gadu vecuma. Dažiem cilvēkiem šis stāvoklis rodas vairākus mēnešus vai gadus pēc transplantācijas. Pirms Ebvallo ievadīšanas pacientiem tiks nodrošināta šī stāvokļa ārstēšana ar citām zālēm, piemēram, monoklonālām antivielām vai ķīmijerapiju.

2. Kas Jums jāzina pirms Ebvallo saņemšanas

Jums nedrīkst ievadīt Ebvallo:
- ja Jums ir alerģija pret tabelekleicelu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja domājat, ka varbūt Jums ir alerģija, konsultējieties ar ārstu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā
Pirms Ebvallo saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:
- Jums ir bijusi norobežota orgāna transplantācija vai kaulu smadzeņu transplantācija, lai ārsts var novērot Jūs, lai uzraudzītu transplantāta atgrūšanas pazīmes un simptomus;
- Jums ir 65 gadi vai vairāk, lai jūsu ārsts varētu uzraudzīt nopietnās blakusparādības. Ebvallo gados vecākiem cilvēkiem ir jālieto piesardzīgi.

Pēc Ebvallo saņemšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja:

- Jums ir audzēja uzliesmojuma reakcijas pazīmes un simptomi. Atkarībā no audzēja atrašanās vietas Ebvallo var izraisīt blakusparādību, ko sauc par audzēja uzliesmojuma reakciju. Audzējs vai palielināti limfmezgli var pēkšņi kļūt sāpīgi, var palielināties un izraisīt problēmas orgāniem, kas atrodas blakus audzējam. Audzēja uzliesmojuma reakcija parasti notiek dažās pirmajās dienās pēc Ebvallo saņemšanas. Ārsts jūs uzraudzīs pēc pirmajām devām, lai redzētu, vai audzējs vai limfmezgls var palielināties tiktāl, lai izraisītu problēmas. Jūsu ārsts var dot jums citas zāles, lai ārstētu/novērstu audzēja uzliesmojuma reakciju;

- Jums ir transplantāta reakcijas pret saimnieku slimības pazīmes un simptomi. Šādi simptomi ir ādas izsitumi, anomāli aknu enzīmi asinīs, āda kļūst dzeltena, slikta dūša, vemšana, caureja un asiņaini izkārnījumi;

- Jums ir nopietnas imūnreakcijas, ko sauc par citokīnu atbrīvošanās sindromu, pazīmes un simptomi, piemēram, drudzis, drebuļi, zems asinsspiediens un elpas trūkums;

- Jums ir nopietnas imūnreakcijas, ko sauc par ar imūnajām efektora šūnām saistītu neirotoksicitātes sindromu, pazīmes un simptomi, piemēram, ierobežotas apziņas līmenis, apjukums, krampji un smadzeņu tūska;

- Jums ir ar infūziju saistītu reakciju, piemēram, drudža, pazīmes un simptomi.

Ebvallo sastāvdaļa dimetilsulfoksīds (DMSO) var izraisīt alerģisku reakciju. Jūsu ārsts vai medmāsa vēros alerģiskas reakcijas pazīmes un simptomus. Skatīt 2. punktu “Ebvallo satur nātriju un dimetilsulfoksīdu (DMSO)”.

Ebvallo tiek testēta infekciozu mikrobu klātbūtne, bet pastāv neliels infekcijas risks. Jūsu ārsts vai medmāsa vēros infekciju pazīmes un simptomus un nodrošinās ārstēšanu pēc nepieciešamības.

Pēc ārstēšanas ar Ebvallo jūs nedrīkstat ziedot asinis, orgānus, audus vai šūnas.

Citas zāles un Ebvallo
Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Pirms Ebvallo saņemšanas pastāstiet ārstam vai medmāsai, ja lietojat zāles, piemēram, ķīmijterapiju vai kortikosteroīdus. Ja jums tiek veikta ķīmijterapija, šīs zāles var ietekmēt to, cik labi Ebvallo iedarbojas. Ja lietojat kortikosteroīdus, jūsu ārsts samazinās kortikosteroīdu devu.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte
Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu, jo šo zāļu ietekme uz grūtniecēm un sievietēm, kuras baro ar krūti, nav zināma, un tās var kaitēt nedzimušam vai ar krūti barotam bērnam. Ebvallo grūtniecības laikā un sievietēm, kurām varētu iestāties grūtniecība, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

- Ja Jūs esat grūtniece vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, pēc ārstēšanas ar Ebvallo uzsākšanas, nekavējoties konsultējieties ar ārstu.
- Pārrunājiet kontracepcijas nepieciešamību ar ārstu.
- Pastāstiet ārstam, ja barojat ar kūri vai plānojat to darīt. Jūsu ārsts palīdzēs izlemt, vai barošana ar krūti ir jāpārtrauc vai jāpārtrauc Ebvallo lietošana, apsverot barošanas ar krūti ieguvumu bērnam un Ebvallo lietošanas ieguvumu mātei.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Ebvallo maz ietekmē transportlīdzekļu vadīšanas vai mehānismu apkalpošanas spēju. Ja pēc ārstēšanas ar šīm zālēm izjūtat domāšanas vai modrības līmeņa izmaiņas, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpojiet mehānismus, kā arī nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Ebvallo satur nātriju un dimetilsulfoksīdu (DMSO)
Šī zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

Šīs zāles satur 100 mg DMSO ml. Skatīt 2. punktu "Brīdinājumi un piesardzība lietošanā".

3. Kā Ebvallo tiek ievadīts

Ebvallo vienmēr ievadīs ārsts vai medmāsa ārstēšanas centrā.

Ārsts vai medmāsa ievadīs Ebvallo ar injekciju vēnā. Katra injekcija parasti ilgst 5–10 minūtes.

Katrs ārstēšanas cikls ilgst 35 dienas. Jums tiks veikta 1 injekcija nedēļā 3 nedēļas, kam seko novērošana aptuveni 2 nedēļas, lai noteiktu, vai jums būs nepieciešams vairāk nekā viens cikls. Jūsu ārsts izlems par nepieciešamo ciklu skaitu, pamatojoties uz to, kā jūsu slimība reaģē uz Ebvallo.

Pirms Ebvallo ievadīšanas
Ārsts vai medmāsa vēros Jūsu dzīvībai svarīgos parametrus pirms katras injekcijas.

Pēc Ebvallo ievadīšanas
Ārsts vai medmāsa vēros Jūsu dzīvībai svarīgos parametrus, tostarp asinsspiedienu, apmēram 1 stundu pēc injekcijas.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnās blakusparādības
Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas jebkura no šīm blakusparādībām:
- Audzēja uzliesmojuma reakcija ar tādiem simptomiem kā elpas trūkums, domāšanas vai modrības līmeņa izmaiņas, sāpes audzēja vietā, jutīgi, pietūkuši limfmezgli audzēja vietā, zemas pakāpes drudzis
- Transplantāta reakcija pret saimnieku slimība ar tādiem simptomiem kā ādas izsitumi, anomāli aknu enzīmi asinīs, ādas kļūst dzeltena, slikta dūša, vemšana, caureja un asiņaini izkārnījumi

Citas iespējamās blakusparādības

Ļoti bieži (var ietekmēt vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Drudzis
- Caureja
- Nogurums
- Nelabums (slikta dūša)
- Zems eritrocītu skaits (anēmija)
- Samazināta ēstgriba
- Pazeminināts nātrija līmenis asinīs
- Vēdera sāpes vai diskomforts
- Samazināts leikocītu skaits (ieskaitot neitrofilus)
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs
- Aizcietējums

- Paaugstināts enzīma sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs
- Pazeminināts skābekļa līmenis
- Dehidratācija
- Zems asinsspiediens
- Aizlikts deguns
- Ādas izsitumi, kas var būt sarkani, nelīdzeni vai piepildīti ar strutām

Bieži (var ietekmēt līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Reibonis
- Galvassāpes
- Pazeminināts magnija, kālija vai kalcija līmenis asinīs
- Nieze
- Drebuļi
- Samazināts leikocītu (limfocītu) skaits
- Samazināts leikocītu (neitrofilu) skaits ar drudzi
- Muskuļu vājums
- Locītavu sāpes, pietūkums un stīvums
- Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs
- Čīkstēšana
- Apmulsums un dezorientācija
- Muguras sāpes
- Muskuļu sāpes
- Deguna un rīkles infekcija
- Sāpes krūškurvī
- Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs
- Iekaisums resnajā zarnā
- Sāpes
- Samazināts trombocītu skaits asinīs
- Piepūšanās
- Delīrijs
- Nomākts apziņas līmenis
- Karstuma vilnis
- Iekaisums plaušās
- Miegainība
- Ātra sirdsdarbība
- Audzēja sāpes
- Pazeminināts fibrinogēna (asins recēšanā iesaistīts proteīns) līmenis asinīs
- Vēdera uzpūšanās
- Tūska
- Ādas čūla
- Zila āda, ko izraisa zems skābekļa līmenis
- Apgrūtināta vai sāpīga vēdera izeja
- Vispārējās fiziskās veselības pasliktināšanās
- Nejutīgums, tirpšanas vai dedzināšanas sajūta plaukstās vai pēdās
- Asiņošana plaušās
- Ādas krāsas pārmaiņas
- Ādas infekcija
- Mīksto audu destrukcija
- Nepārejošs klepus

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ebvallo

Jūsu ārsts, farmaceits vai medmāsa ir atbildīgi par šo zāļu uzglabāšanu un izlietoto materiālu pareizu likvidēšanu. Tālāk sniegtā informācija ir paredzēta veselības aprūpes speciālistiem.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām. Derīguma termiņa datums ir norādīts sērijas informācijas lapā (SIL) un uz kartona kastītes.

Uzglabājiet Ebvallo sasaldētas šķidrā tvaika garaiņu fāzē -150 °C vai zemākā temperatūrā līdz atkausēšanai pirms izmantošanas.

Zāles ir jāatkausē un jāatšķaida 1 stundas laikā kopš atkausēšanas sākuma. Zāles ir jāievada 3 stundu laikā kopš atkausēšanas sākuma (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Kad atkausēšana un atšķaidīšana ir pabeigta, uzglabājiet temperatūrā no 15 °C līdz 25 °C. Sargājiet produktu no gaismas. Nesasaldēt atkārtoti. Neapstarojiet.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ebvallo satur
- Ebvallo satur tabelekleicelu ar aptuveno koncentrāciju no $2,8 \times 10^7 – 7,3 \times 10^7$ šūnu/ml.
- Citas sastāvdaļas (palīgvielas): dimetilsulfoksīds, cilvēka seruma albumīns, fosfātu fizioloģiskais buferšķīdums. Skatīt 2. punktu “Ebvallo satur nātriju un dimetilsulfoksīdu (DMSO)”.

Ebvallo ārējais izskats un iepakojums
Ebvallo ir caurspīdīga, bezkrāsaina vai nedaudz dzeltenīga šūnu dispersija injekcijām.

Ebvallo tiek nodrošināta atsevišķos pacientu iepakojumos, kas satur 1–6 flakonus atbilstoši pacientam vajadzīgajai devai. Katrs flakons satur 1 ml šo zāļu.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
PIERRE FABRE MEDICAMENT
Les Cauquillous
81500 Lavaur
Francija

Ražotājs
PIERRE FABRE MEDICAMENT PRODUCTION
Parc industriel de la Chartreuse
81100 Castres
Francija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”. Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības

gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: https://www.ema.europa.eu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem:

Ir svarīgi pirms Ebvallo ievadīšanas izlasīt visu šīs procedūras saturu.

Piesardzības pasākumi, kas jāveic pirms rīkošanās ar zālēm un to ievadīšanas

- Šīs zāles satur cilvēka asins šūnas. Veselības aprūpes speciālistiem, kuri rīkojas ar Ebvallo, ir jāveic attiecīgi piesardzības pasākumi (jāvalkā cimdi un brilles), lai izvairītos no infekcijas slimību potenciālas pārneses.

Sagatavošanās pirms ievadīšanas

- Pacienta identitātei ir jāatbilst pacienta identifikatoriem (PFPIN un iestādes pacienta ID) pievienotajā Ebvallo sērijas informācijas lapā (SIL) un uz iepakojuma. Zāļu un pacienta savstarpēja saskaņošana ir jāveic, SIL informāciju saskaņojot ar: 1) kartona kastīti (saskaņojot PFPIN un GZ numuru) un 2) flakona etiķeti (saskaņojot sērijas numuru un donora ID). Nesagatavojiet un neievadiet Ebvallo, ja nevar apstiprināt pacienta identitāti vai savstarpēji saskaņot zāles un pacientu. Pirms atkausēšanas pārliecinieties, vai ir pabeigta nepieciešamā devu aprēķināšana, ir pieejami visi devas sagatavošanai nepieciešamie materiāli, pacients ir uz vietas un klīniski novērtēts.

Devu aprēķināšana
- Skatiet pievienotajā sērijas informācijas lapā (SIL) un uz kartona kastītes informāciju par šūnu koncentrāciju flakonā.
- Piezīme: dzīvotspējīgo T šūnu koncentrācija, kas norādīta SIL un uz kastītes, ir katra flakona faktiskā koncentrācija. Tā var atšķirties no flakona etiķetē norādītās nominālās koncentrācijas, ko nedrīkst izmantot devas sagatavošanas aprēķinos. Katrs flakons satur 1 ml ievadāmā tilpuma.

Sagatavojiet šķīdinātāju
- Izvēlieties atbilstīgo šķīdinātāja apjomu (30 ml pacientam ar svaru ≤ 40 kg; 50 ml pacientam ar svaru > 40 kg).
- Izvēlēto šķīdinātāja daudzumu aseptiski ievelciet dozēšanas šļircē.

Atkausēšana
- Ebvallo atkausēšanas process var sākties, kad pacients ir uz vietas un klīniski novērtēts.
- Izņemiet kastīti no šķidrā slāpekļa tvaiku fāzes ≤ -150 °C temperatūrā.
- Sasaldētais(-i) Ebvallo flakons(-i) atkausēšanas laikā ir jāievieto sterilā maisiņā, lai aizsargātu no piesārņojuma, un jāatkausē vertikāli 37 °C ūdens vannā vai sausās atkausēšanas kamerā.
- Pierakstiet atkausēšanas laika sākumu. Kamēr zāles atkūst, uzmanīgi pavirpiniet zāļu flakonu(-s), līdz pārbaudot konstatējat, ka zāles ir pilnībā atkusušas (apmēram pēc 2,5–15 minūtēm). Pēc atkausēšanas zāles ir tūlīt jāizņem no atkausēšanas ierīces.
- Deva ir jāsagatavo 1 stundas laikā kopš atkausēšanas sākuma.
- Atkausētās vai sagatavotās zāles nedrīkst sasaldēt atkārtoti. Neapstarojiet.

Atšķaidīšana un devu sagatavošana

- Uzmanīgi apgrieziet flakonu(-s), līdz šūnu dispersija ir samaisīta.
- Aseptiski izvelciet nepieciešamo šūnu dispersijas daudzumu zāļu izvilkšanas šļircē no nodrošinātā(-ajiem) zāļu flakona(-iem), izmantojot 18. izmēra adatu bez filtra.
- Aseptiski pārnesiet šūnu dispersiju no zāļu ievilkšanas šļirces uz dozēšanas šļirci (iepriekš uzpildītas ar šķīdinātāju). Pārbaudiet, vai viss saturs ir pārnests no zāļu ievilkšanas šļirces.
- Pārbaudiet atšķaidīto Ebvallo dozēšanas šļircē: šūnu dispersijai ir jāizskatās kā caurspīdīgam, dūmakainam šķīdumam. Ja ir redzami biezumi, turpiniet saudzīgi maisīt šķīdumu. Uzmanīgi manuāli maisot, maziem šūnu materiāla sabiezējumiem vajadzētu izklīst.
- Devas sagatavošanas un ievadīšanas laikā uzturiet Ebvallo temperatūrā no 15 °C līdz 25 °C. Deva ir jāsagatavo 1 stundas laikā kopš atkausēšanas sākuma. Ievadīšana ir jāpabeidz 3 stundās kopš atkausēšanas sākuma. Ebvallo satur 10 % DMSO. Ebvallo ir jāinjicē pacientam tūlīt pēc atkausēšanas.

Ievadīšana

- Ievadiet Ebvallo pēc atšķaidīšanas intravenozi kā vienu devu .
- Savienojiet galīgo zāļu šļirci ar pacienta intravenozo katetru un injicējiet 5–10 minūšu laikā.
- Kad Ebvallo ir pilnībā izvadīts no šļirces, izskalojiet intravenozu līniju ar ≥ 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9 %) šķīdumu injekcijām.

Nejauša ekspozīcija

Nejaušas ekspozīcijas gadījumā jāievēro vietējie norādījumi par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu, kas var iekļaut piesārņotas ādas mazgāšanu un piesārņota apģērba novilkšanu. Darba virsmas un materiāli, kas, iespējams, ir saskārušies ar Ebvallo, jānotīra, izmantojot piemērotu dezinfekcijas līdzekli.

Īpaši norādījumi, kas jāievēro par zāļu atkritumu likvidēšanu

Neizlietotās zāles un viss materiāls, kas ir bijis saskarē ar Ebvallo (cietie un šķidrie atkritumi) ir jāapstrādā un jālikvidē kā potenciāli infekciozi atkritumi atbilstoši vietējiem norādījumiem par rīkošanos ar cilvēka izcelsmes materiālu.